SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-275593- -00000-0000
Fecha: 2013-11-22 16:46.51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCIÓN

TITULO: 4-ARIL-N-FENIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINAS QUE CONTIENEN UN GRUPO SULFOXIMINA

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str.10,40789 Monheim, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 de noviembre de 2013

P2013000201

OLARTE MOURE

OLARTE MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275593- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:46:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000201**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH **Dirección:** Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania. **Nacionalidad o Domicilio:** Alemana **Lugar de Constitución:** Alemania **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Carrera 5 No. 34-03 Bogotá **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olartemoure.com	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [x] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79.782.747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA **DIRECCIÓN** VER PAGINA ADJUNTA **NACIONALIDAD O DOMICILIO:** VER PAGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/059399 Fecha Mayo 21, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/160034 A1 Fecha noviembre 29, 2012

(6) **Título (54)** **4-ARIL-N-FENIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINAS QUE CONTIENEN UN GRUPO SULFOXIMINA**

Clasificación Internacional (51) C07C 311/13, C07D 251/16, C07D 251/22, A61K 31/53, A61P 9/00, A61P 31/00, C07D 401/12, C07D 405/04, C07D/12, C07D 413/12 C07D 417/12

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Mayo 24, 2011	11167317.4
EP	Septiembre 09,2011	11180759.0
EP	Marzo 05, 2012	121580030.2

(9) **Comprobante de pago No.** 13- _____ **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/059399

Ulrich LÜCKING
Paula-Fürst-Str.
2, 10317 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Rolf BOHLMANN
Kuehler Weg 6a,
14055 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Arne SCHOLZ
Schönhauser Allee 170,
10435 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Gerhard SIEMEISTER
Reimerswalder Steig 26,
13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Mark Jean GNOTH
Am Hang 53,
40822 Mettmann
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BÖMER Ulf
Leipziger Str. 49,
16548 Glienicke
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dirk KOSEMUND
Klutstr. 14,
12587 Berlin,
Alemania
Nacionalidad:Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13,
10967 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

RÜHTER Gerd
Vierzigstücken 53A,
21129 Hamburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carsten SCHULZE-FADEMRECHT
Scherrweg 37,
44309 Dortmund
Alemania
Nacionalidad: Alemana

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 113199

Bogotá D.C., Noviembre 07 de 2013 - 13:00:01

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201243022	06/11/2013	4.770.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. __

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275593- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:46:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA *RELACIÓN DE ANEXOS*	
Dependencia: 9020	Fecha: 13 / 11 / 22 AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-275593-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

el CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 7 ARCHIVOS: 7 EN FORMATO P.D.F, los cuales fueron procesados.

CR

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275593- -00000-0000

Fecha: 2013-11-22 16:46:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000201**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH**
Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
DIRECCIÓN VER PAGINA ADJUNTA
NACIONALIDAD O DOMICILIO: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/059399 Fecha Mayo 21, 2012
Publicación Internacional No. WO 2012/160034 A1 Fecha noviembre 29, 2012

6

Título (54) **4-ARIL-N-FENIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINAS QUE CONTIENEN UN GRUPO SULFOXIMINA**

Clasificación Internacional (51) C07C 311/13, C07D 251/16, C07D 251/22, A61K 31/53, A61P 9/00, A61P 31/00, C07D 401/12, C07D 405/04, C07D/12, C07D 413/12 C07D 417/12

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Mayo 24, 2011	11167317.4
EP	Septiembre 09,2011	11180759.0
EP	Marzo 05, 2012	121580030.2

9

Comprobante de pago No. 13- **Fecha** _____

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT/IB306.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79. 782.747Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/059399

Ulrich LÜCKING
Paula-Fürst-Str.
2, 10317 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Rolf BOHLMANN
Kuehler Weg 6a,
14055 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Arne SCHOLZ
Schönhauser Allee 170,
10435 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Gerhard SIEMEISTER
Reimerswalder Steig 26,
13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Mark Jean GNOTH
Am Hang 53,
40822 Mettmann
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BÖMER Ulf
Leipziger Str. 49,
16548 Glienicke
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Dirk KOSEMUND
Klutstr. 14,
12587 Berlin,
Alemania
Nacionalidad:Alemana

Philip LIENAU
Jahnstr. 13,
10967 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

RÜHTER Gerd
Vierzigstücken 53A,
21129 Hamburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Carsten SCHULZE-FADEMRECHT
Scherrweg 37,
44309 Dortmund
Alemania
Nacionalidad: Alemana

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

ACTUACION NOTARIAL
LEY 404

PO 84 157

N 015080567

FOLIO 283.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y CINCO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH.- -

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICUATRO** de **MAYO** del año **DOS MIL DOCE**, ante mí, María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1.788, **COMPARECE**: **Dagmar MESSERER,** argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**, con domicilio en Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, le confirió, con fecha 25 de Abril de 2.012, en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 72, del día de la fecha, otorgada ante mi, al folio 274, protocolo corriente, de este Registro Notarial Número 1788, a mi cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder invocado se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo Olarte** y/o **Juan Guillermo Moure Pérez**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH"**,

N 015080567

y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA**, que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 274.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: SETENTA Y DOS.- ...- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ..., el día VEINTICUATRO de MAYO del año DOS MIL DOCE, ante mí ..., COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, con domicilio en la Avenida Del Libertador 5.954, Piso 7°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que fuera conferido en Leverkusen, Alemania, el día 25 de Abril de 2.012, por la Sociedad "BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH", con domicilio Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim, Alemania, a favor de Gerardo Messerer y/o Dagmar Messerer y/o Karen Messerer y/o Moeller & CO. S.A., indistintamente, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idiomas inglés y alemán, debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del

original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "PODER Los abajo firmante/s Bayer Intellectual Property GmbH domiciliados en Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim, Alemania declaran por el presente otorgar a Gerardo MESSERER y/o Dagmar MESSERER y/o Karen MESSERER y/o MOELLER & CO. S.A. indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán

N 015080568

presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. ... Dado y firmado en - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) Dr. J. Thomaier, ppa. - Sigue una firma ilegible (Aclarado:) C. Linder".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta: a) La certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma inglés y alemán, efectuada por el Escribano Público de Leverkusen, Alemania, Klaus Striewski; y b) La respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Colonia, Alemania, Doctor Dumke.- En hoja adjunta sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (A continuación de un PODER otorgado en idioma nacional por la Sociedad "Bayer Intellectual Property GmbH", con sede en Alfred-Nobel-Strasse 10 - 40789 Monheim, Alemania, figuran los siguientes textos, que traducidos dicen:) ... Acta N° 656/2012 – 1. Certifico que las personas llamadas: - Dr. Jörg Thomaier, domicilio comercial: D-40789 Monheim, Alfred-Nobel-Strasse 10, Alemania, - Sra. Claudia Linder, domicilio comercial: 51368 Leverkusen, Chempark, Alemania, comparecieron ante mí y otorgaron el siguiente

documento firmándolo personalmente – todas personas de mi conocimiento – Confirmo que el Dr. Jörg Thomaier y la Sra. Claudia Linder están autorizados como representantes de "Bayer Intellectual Property GmbH", de Monheim, habiendo tenido a la vista electrónicamente en el día de la fecha el Registro de Comercio del Tribunal Regional de Düsseldorf constatando que los mismos, según el capítulo B 67604 son representantes autorizados.- 2. (Siguen los textos en alemán de su original en inglés) – Leverkusen, 25 de abril de 2012 - (Hay un sello en oblea adherido sobre precinto: Klaus Striewski - Escribano de Leverkusen - Firma (Firmado y aclarado:) Klaus Striewski – Escribano de Leverkusen.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 octubre de 1961) – País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Klaus Striewski en su carácter de Escribano, estando provisto del sello del Escribano Klaus Striewski de Leverkusen.- Certificado en Colonia, el 03.05.2012 por el Vicepresidente del Tribunal Regional con el N° 1880/2012 – Sello (Hay un sello:) Presidente del Tribunal Regional de Colonia – 2 - Firma (Firmado y aclarado:) Doctor Dumke.- … - ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia que en los idiomas alemán e inglés he tenido a la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 21 de mayo de 2012. Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "Laura Thieberger-Matrícula de Traductores Alemán-Francés-Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III 98- (La Plata)- Inglés-Tomo III: Folio 14 (Cap.)- Tomo III Folio 329 (La Plata)- Colegio de Traductores Públicos N° 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires Corresponde a la Legalización N° 29177/12. Sigue una firma ilegible. Mayra Fiorella Pugliese".- ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora ...- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
120528 129072
28/05/2012 10 45 21

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
120528 252762
28/05/2012 10.45 21

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

N 015080569

por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello.-".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: **a)** Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; **b)** Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes; y **c)** Que el presente instrumento no se encuentra alcanzado por el Impuesto de Sellos, en virtud de no revestir el carácter de oneroso.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil):** Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- Informo a la compareciente respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARÍA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 283 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 015080567 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA MARIA SILVINA LASARTE

COLEGIO DE ESCRIBANOS • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA • NIHIL PEQUE PIDE

LEGALIZACION
LEY 404

L 010811293

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº** 120528252762/0 **. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

Buenos Aires, Lunes 28 de Mayo de 2012

COLEGIO DE ESCRIBANOS • LEGALIZACION • CIUDAD DE BUENOS AIRES • CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESC. JUAN MANUEL SANCLEMENTE
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SERIE A 0074636

CFNA

REPÚBLICA ARGENTINA

MINISTERIO *de*
RELACIONES EXTERIORES
COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: REPÚBLICA ARGENTINA
   El presente documento público DE LEGALIZACIÓN
2. Ha sido firmado por JUAN MANUEL SANGUINETTI
3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO
4. Lleva el sello/timbre del COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES.
5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
6. El día 28/05/2012
7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO (Convenio 02/09/2003)
8. Bajo el Número: 120528129072
9. Sello/Timbre:
10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA CAPITAL FEDERAL - REPÚBLICA ARGENTINA

CANCILLERIA ARGENTINA

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application Bayer Intellectual Property GmbH is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Akiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LÜCKING, Ulrich
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BOHLMANN, Rolf
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SCHOLZ, Arne
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, SIEMEISTER, Gerhard
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, GNOTH, Mark, Jean
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, BÖMER, Ulf
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, KOSEMUND, Dirk
VIII-2-1(ii)		Bayer Pharma Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LIENAU, Philip
VIII-2-1(ii)		Lead Discovery Center GmbH is entitled as employer of the inventor, RÜTHER, Gerd
VIII-2-1(ii)		Lead Discovery Center GmbH is entitled as employer of the inventor, SCHULZ-FADEMRECHT, Carsten
VIII-2-1(iii)		an agreement between Lead Discovery Center GmbH and Bayer Pharma Aktiengesellschaft, dated 11 April 2011 (11.04.2011)

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1(iii)		an agreement between Bayer Pharma Aktiengesellschaft and Bayer Intellectual Property GmbH, dated 01 April 2012 (01.04.2012)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 November 2012 (29.11.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/160034 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 311/13 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 251/16 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
C07D 251/22 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/059399

(22) International Filing Date:
21 May 2012 (21.05.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11167317.4 24 May 2011 (24.05.2011) EP
11180759.0 9 September 2011 (09.09.2011) EP
12158030.2 5 March 2012 (05.03.2012) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LÜCKING, Ulrich** [DE/DE]; Paula-Fürst-Str. 2, 10317 Berlin (DE). **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kuehler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **SCHOLZ, Arne** [DE/DE]; Schönhauser Allee 170, 10435 Berlin (DE). **SIEMEISTER, Gerhard** [DE/DE]; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). **GNOTH, Mark, Jean** [DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). **BÖMER, Ulf** [DE/DE]; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE). **KOSEMUND, Dirk** [DE/DE]; Klutstr. 14, 12587 Berlin (DE). **LIENAU, Philip** [DE/DE]; Jahnstr. 13, 10967 Berlin (DE). **RÜTHER, Gerd** [DE/DE]; Vierzigstücken 53 A, 21129 Hamburg (DE). **SCHULZ-FADEMRECHT, Carsten** [DE/DE]; Scherrweg 37, 44309 Dortmund (DE).

(74) Common Representative: **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**; Creative Campus Monheim, Geb. 4865, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

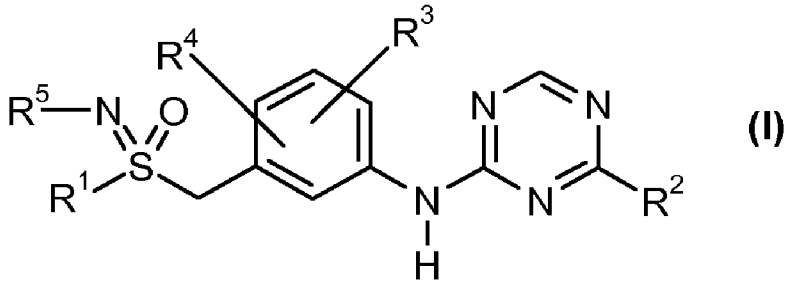
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: 4-ARYL-N-PHENYL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINES CONTAINING A SULFOXIMINE GROUP



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 4-aryl-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines containing a sulfoximine group of general formula (I) or (Ia) as described and defined herein, and methods for their preparation, their use for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular of hyper-proliferative disorders and/or virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases. The invention further relates to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds of general formula (I) or (Ia).

WO 2012/160034 A1

4-Aryl-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines containing a sulfoximine group

The present invention relates to 4-aryl-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines containing a sulfoximine group of general formula (**I**) or (Ia) as described and defined herein, and methods for their preparation, their use for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular of hyper-proliferative disorders and/or virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases. The invention further relates to intermediate compounds useful in the preparation of said compounds of general formula (**I**) or (**Ia**).

The family of cyclin-dependent kinase (CDK) proteins consists of members that are key regulators of the cell division cycle (cell cycle CDK´s), that are involved in regulation of gene transcription (transcriptional CDK`s), and of members with other functions. CDKs require for activation the association with a regulatory cyclin subunit. The cell cycle CDKs CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclinE, CDK4/cyclinD, and CDK6/cyclinD get activated in a sequential order to drive a cell into and through the cell division cycle. The transcriptional CDKs CDK9/cyclin T and CDK7/cyclin H regulate the activity of RNApolymerase II via phosphorylation of the carboxy-terminal domain (CTD). Positive transcription factor b (P-TEFb) is a heterodimer of CDK9 and one of four cyclin partners, cyclin T1, cyclin K, cyclin T2a or T2b.

Whereas CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025) is exclusively involved in transcriptional regulation, CDK7 in addition participates in cell cycle regulation as CDK-activating kinase (CAK).

Transcription of genes by RNA polymerase II is initiated by assembly of the pre-initiation complex at the promoter region and phosphorylation of Ser 5 and Ser 7 of the CTD by CDK7/cyclin H. For a major fraction of genes RNA polymerase II stops mRNA transcription after it moved 20-40 nucleotides along the DNA template. This promoter-proximal pausing of RNA polymerase II is mediated by negative elongation factors and is recognized as a major control mechanism to regulate expression of rapidly induced genes in response to a variety of stimuli (Cho et al., Cell Cycle **2010**, 9, 1697). P-TEFb is crucially involved in overcoming promoter-proximal pausing of RNA polymerase II and transition into a productive elongation state by phosphorylation of Ser 2 of the CTD as well as by phosphorylation and inactivation of negative elongation factors.

Activity of P-TEFb itself is regulated by several mechanisms. About half of cellular P-TEFb exists in an inactive complex with 7SK small nuclear RNA (7SK snRNA), La-related protein 7 (LARP7/PIP7S) and hexamethylene bis-acetamide inducible proteins 1/2 (HEXIM1/2, He et al., Mol. Cell **2008**, 29, 588). The remaining half of P-TEFb exists in an active complex containing the bromodomain protein Brd4 (Yang et al., Mol. Cell **2005**, 19, 535). Brd4 recruits P-TEFb through interaction with acetylated histones to chromatin areas primed for gene transcription. Through alternately interacting with its positive and negative regulators, P-TEFb is maintained in a functional equilibrium: P-TEFb bound to the 7SK snRNA complex represents a reservoir from which active P-TEFb can be released on demand of cellular transcription and cell proliferation (Zhou & Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. **2006**, 70, 646).

Furthermore, the activity of P-TEFb is regulated by posttranslational modifications including phosphorylation/de-phosphorylation, ubiquitination, and acteylation (reviewed in Cho et al., Cell Cycle **2010**, 9, 1697).

Deregulated activity of CDK9 kinase activity of the P-TEFb heterodimer is associated with a variety of human pathological settings such as hyper-proliferative diseases (e.g. cancer), virally induced infectious diseases or cardiovascular diseases.

Cancer is regarded as a hyper-proliferative disorder mediated by a disbalance of proliferation and cell death (apoptosis). High levels of anti-apoptotic Bcl-2-family proteins are found in various human tumors and account for prolonged survival of tumor cells and therapy resistance. Inhibition of P-TEFb kinase activity was shown to reduce transcriptional activity of RNA polymerase II leading to a decline of short-lived anti-apoptotic proteins, especially Mcl-1 and XIAP, reinstalling the ability of tumor cells to undergo apoptosis. A number of other proteins associated with the transformed tumor phenotype (such as Myc, NF-kB responsive gene transcripts, mitotic kinases) are either short-lived proteins or are encoded by short-lived transcripts which are sensitive to reduced RNA polymerase II activity mediated by P-TEFb inhibition (reviewed in Wang & Fischer, Trends Pharmacol. Sci. **2008**, 29, 302).

Many viruses rely on the transcriptional machinery of the host cell for the transcription of their own genome. In case of HIV-1 RNA polymerase II gets recruited to the promoter region within the viral LTR`s. The viral transcription activator (Tat) protein binds to nascent viral transcripts and overcomes promoter-proximal RNA polymerase II pausing by recruitment of P-TEFb which in turn promotes transcriptional elongation. Furthermore, the Tat protein increases the fraction of active P-TEFb by replacement of the P-TEFb inhibitory proteins HEXIM1/2 within the 7SK snRNA complex. Recent data have shown that inhibition of the kinase activity of P-TEFb is sufficient to block HIV-1 repliction at kinase inhibitor concentrations that are not cytotoxic to the host cells (reviewed in Wang & Fischer, Trends Pharmacol. Sci. **2008**, 29, 302). Similarly, recruitment of P-TEFb by viral proteins has been reported for other viruses such as B-cell cancer-associated Epstein-Barr virus, where the nuclear antigen EBNA2 protein interacts with P-TEFb (Bark-Jones et al., Oncogene **2006**, 25, 1775), and the human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1), where the transcriptional activator Tax recruits P-TEFb (Zhou et al., J. Virol. **2006**, 80, 4781).

Cardiac hypertrophy, the heart´s adaptive response to mechanical overload and pressure (hemodynamic stress e.g. hypertension, myocardial infarction), can lead, on a long term, to heart failure and death. Cardiac hypertrophy was shown to be associated with increased transcriptional activity and RNA polymerase II CTD phosphorylation in cardiac muscle cells. P-TEFb was found to be activated by dissociation from the inactive 7SK snRNA/HEXIM1/2 complex. These findings suggest

pharmacological inhibition of P-TEFb kinase activity as a therapeutic approach to treat cardiac hypertrophy (reviewed in Dey et al., Cell Cycle **2007**, 6, 1856).

In summary, multiple lines of evidence suggest that selective inhibition of the CDK9 kinase activity of the P-TEFb heterodimer (= CDK9 and one of four cyclin partners, cyclin T1, cyclin K, cyclin T2a or T2b) represents an innovative approach for the treatment of diseases such as cancer, viral diseases, and/or diseases of the heart. CDK9 belongs to a family of at least 13 closely related kinases of which the subgroup of the cell cycle CDK´s fulfills multiple roles in regulation of cell proliferation. Thus, co-inhibition of cell cycle CDK´s (e.g. CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclinE, CDK4/cyclinD, CDK6/cyclinD) and of CDK9 is expected to impact normal proliferating tissues such as intestinal mucosa, lymphatic and hematopoietic organs, and reproductive organs. To maximize the therapeutic margin of CDK9 kinase inhibitors, molecules with high selectivity towards CDK9 are therefore required.

CDK inhibitors in general as well as CDK9 inhibitors are described in a number of different publications:

WO2008129070 and WO2008129071 both describe 2,4 disubstituted aminopyrimidines as CDK inhibitors in general. It is also asserted that some of these compounds may act as selective CDK9 inhibitors (WO2008129070) and as CDK5 inhibitors (WO2008129071), respectively, but no specific CDK9 IC50 (WO2008129070) or CDK5 IC50 (WO200812971) data is presented.

WO2008129080 discloses 4,6 disubstituted aminopyrimidines and demonstrates that these compounds show an inhibitory effect on the protein kinase activity of various protein kinases, such as CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 and CDK9, with a preference for CDK9 inhibition (example 80).

EP1218360 B1 describes triazin derivatives as kinase inhibitors, but does not disclose potent or selective CDK9 inhibitors.

WO2008079933 discloses aminopyridine and aminopyrimidine derivatives and their use as CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 or CDK9 inhibitors.

WO2011012661 describes aminopyridine derivatives useful as CDK inhibitors.

Wang et al. (Chemistry & Biology **2010**, 17, 1111-1121) describe 2-anilino-4-(thiazol-5-yl)pyrimidine transcriptional CDK inhibitors, which show anticancer activity in animal models.

WO2004009562 discloses substituted triazine kinase inhibitors. For selected compounds CDK1 and CDK 4 test data, but no CDK9 data is presented.

WO2004072063 describes heteroaryl (pyrimidine, triazine) substituted pyrroles as inhibitors of protein kinases such as ERK2, GSK3, PKA or CDK2.

WO2010009155 discloses triazine and pyrimidine derivatives as inhibitors of histone deacetylase and/or cyclin dependent kinases (CDKs). For selected compounds CDK2 test data is described.

WO2003037346 (corresponding to US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1, US2003153570A1) relates to aryl triazines and uses thereof, including to inhibit lysophosphatidic acid acyltransferase beta (LPAAT-beta) activity and/or proliferation of cells such as tumor cells.

WO2008025556 describes carbamoyl sulfoximides having a pyrimidine core, which are useful as kinase inhibitors. No CDK9 data is presented.

WO2002066481 describes pyrimidine derivatives as cyclin dependent kinase inhibitors CDK9 is not mentioned and no CDK9 data is presented.

WO2008109943 concerns phenyl aminopyri(mi)dine compounds and their use as kinase inhibitors, in particular as JAK2 kinase inhibitors. The specific examples focus on compounds having a pyrimidine core.

WO2009032861 describes substituted pyrimidinyl amines as JNK kinase inhibitors. The specific examples focus on compounds having a pyrimidine core.

WO2011046970 concerns amino-pyrimidine compounds as inhibitors of TBKL and/or IKK epsilon. The specific examples focus on compounds having a pyrimidine core.

Despite the fact that various inhibitors of CDK´s are known, there remains a need for selective CDK9 inhibitors to be used for the treatment of diseases such as hyper-proliferative diseases, viral diseases, and/or diseases of the heart, which offer one or more advantages over the compounds known from prior art, such as : improved activity and / or efficacy,

beneficial kinase selectivity profile according to the respective therapeutic need,

improved side effect profile, such as fewer undesired side effects,

lower intensity of side effects, or reduced (cyto)toxicity,

improved physicochemical properties, such as solubility in water and body fluids,

improved pharmacokinetic properties, allowing e.g. for dose reduction or an easier dosing scheme.

A particular object of the invention is to provide CDK9 kinase inhibitors which, compared to the compounds known from prior art, show an increased solubility in water.

A particular object of the invention is to provide CDK9 kinase inhibitors which, compared to the compounds known from prior art, show an increased selectivity for CDK9/Cyclin T1 as compared to CDK2/Cyclin E.

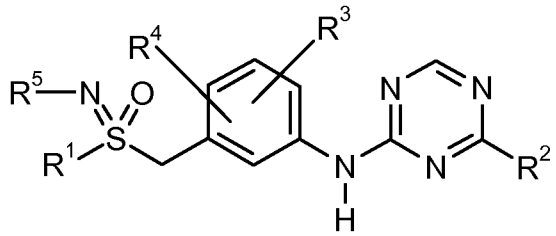
Another object of the invention is to provide CDK9 kinase inhibitors which show an increased potency to inhibit CDK9 activity (demonstrated by a lower IC50 value for CDK9/Cyc T1) compared to the compounds known from prior art.

Another object of the invention is to provide CDK9 kinase inhibitors, which show an improved anti-proliferative activity in one or more of certain tumor cell lines such as for example HeLa or DU145 compared to the compounds known from prior art.

Another object of the invention is to provide CDK9 kinase inhibitors, which show an improved side effect profile such as a reduced carbonic anhydrase-1 and -2 inhibition compared to the compounds known from prior art.

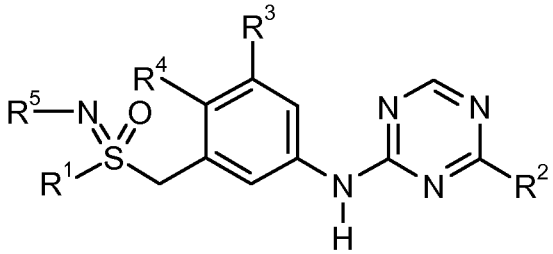
Further, it is also an object of the present invention to provide CDK9 kinase inhibitors, which, compared to the compounds known from prior art, show an increased solubility in water and/or which are highly selective for CDK9/Cyclin T1 as compared to CDK2/Cyclin E, and/or which show an increased potency to inhibit CDK9 activity (demonstrated by a lower IC50 value for CDK9/Cyc T1) and/or which show an improved anti-proliferative activity in one or more of certain tumor cell lines such as HeLa or DU145.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**)



(I)

or of general formula (**Ia**)



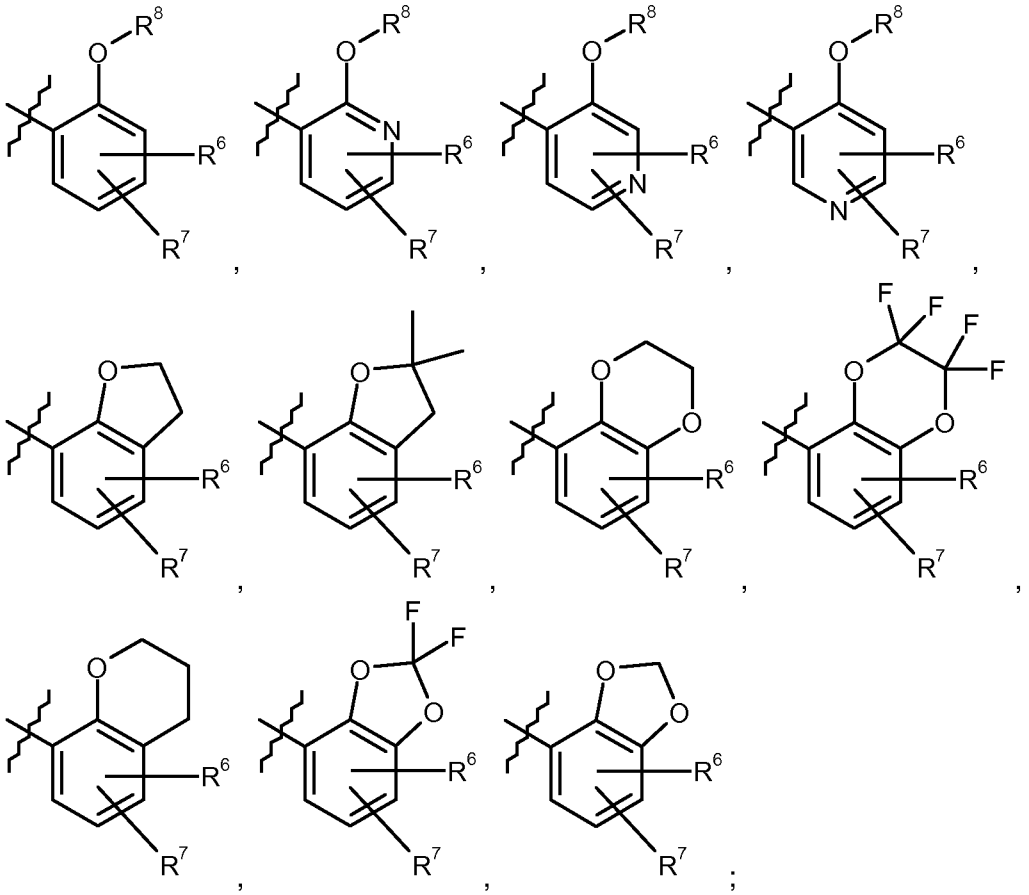
(Ia)

, wherein

R^1 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocyclyl-, phenyl, heteroraryl, phenyl-C_1-C_3-alkyl- or heteroaryl-C_1-C_3-alkyl-,

wherein said group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of hydroxy, cyano, halogen, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -S(O)$_2$$R^9$, -C(O)N$R^{10}$$R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl

wherein said C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen,

hydroxy,amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-,amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

b) a C_3-C_7-cycloalkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-;

c) a heterocyclyl-group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-;

d) a phenyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

e) a heteroaryl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy,amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

f) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

g) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

R^9 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, benzyl or heteroaryl wherein said group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl wherein said C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-,amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines , halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

Compounds according to the invention are the compounds of the formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and the salts, solvates and solvates of the salts thereof, the compounds of the hereinafter recited formula which are encompassed by formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and the salts, solvates and solvates of the salts thereof, and the compounds which are encompassed by formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and which are mentioned hereinafter as exemplary embodiments and the salts, solvates and solvates of the salts thereof, where the compounds which are encompassed by formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and are mentioned hereinafter are not already salts, solvates and solvates of the salts.

The compounds according to the invention may, depending on their structure, exist in stereoisomeric forms (enantiomers, diastereomers). The invention therefore relates to the enantiomers or diastereomers and respective mixtures thereof. The stereoisomerically pure constituents can be isolated in a known manner from such mixtures of enantiomers and/or diastereomers.

If the compounds according to the invention can be in tautomeric forms, the present invention encompasses all tautomeric forms.

Further, the compounds of the present invention can exist in free form, e.g. as a free base, or as a free acid, or as a zwitterion, or can exist in the form of a salt. Said salt may be any salt, either an organic or inorganic addition salt, particularly any physiologically acceptable organic or inorganic addition salt, customarily used in pharmacy.

Salts which are preferred for the purposes of the present invention are physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention. However, salts which are not suitable for pharmaceutical applications per se, but which, for example, can be used for the isolation or purification of the compounds according to the invention, are also comprised.

The term “physiologically acceptable salt" refers to a relatively non-toxic, inorganic or organic acid addition salt of a compound of the present invention, for example, see S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention encompass acid addition salts of mineral acids, carboxylic acids and sulfonic acids, for example salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic, sulfuric acid, bisulfuric acid, phosphoric acid, nitric acid or with an organic acid, such as formic, acetic, acetoacetic, pyruvic, trifluoroacetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salicylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, cinnamic, cyclopentanepropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, pamoic, pectinic, persulfuric, 3-phenylpropionic, picric, pivalic, 2-hydroxyethanesulfonate, itaconic, sulfamic, trifluoromethanesulfonic, dodecylsulfuric, ethansulfonic, benzenesulfonic, para-toluenesulfonic, methansulfonic, 2-naphthalenesulfonic, naphthalinedisulfonic, camphorsulfonic acid, citric, tartaric, stearic, lactic, oxalic, malonic, succinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glycerophosphoric, aspartic, sulfosalicylic, hemisulfuric, or thiocyanic acid, for example.

Physiologically acceptable salts of the compounds according to the invention also comprise salts of conventional bases, such as, by way of example and by preference, alkali metal salts (for example sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium and magnesium salts) and ammonium salts derived from ammonia or organic amines with 1 to 16 C atoms, such as, by way of example and by preference, ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, arginine, lysine, ethylenediamine, N-methylpiperidine, N-methylglucamine, dimethylglucamine, ethylglucamine, 1,6-hexadiamine, glucosamine, sarcosine, serinol, tris(hydroxymethyl)aminomethane, aminopropanediol, Sovak base, and 1-amino-2,3,4-butanetriol. Additionally, basic nitrogen containing groups may be quaternised with such agents as lower alkylhalides such as methyl-, ethyl-, propyl-, and butylchlorides, -bromides and -iodides ; dialkylsulfates like dimethyl-, diethyl-, dibutyl- and diamylsulfates, long chain halides such as decyl-, lauryl-, myristyl- and stearylchlorides, -bromides and -iodides, aralkylhalides like benzyl- and phenethylbromides and others.

The present invention includes all possible salts of the compounds of the present invention as single salts, or as any mixture of said salts, in any ratio.

Solvates is the term used for the purposes of the invention for those forms of the compounds according to the invention which form a complex with solvent molecules by coordination in the solid or liquid state. Hydrates are a special form of solvates in which the coordination takes place with water. Hydrates are preferred as solvates within the scope of the present invention.

The invention also includes all suitable isotopic variations of a compound of the invention. An isotopic variation of a compound of the invention is defined as one in which at least one atom is replaced by an atom having the same atomic number but an atomic mass different from the atomic mass usually or predominantly found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into a compound of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, sulfur, fluorine, chlorine, bromine and iodine, such as ^{2}H (deuterium), ^{3}H (tritium), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I and ^{131}I, respectively. Certain isotopic variations of a compound of the invention, for example, those in which one or more radioactive isotopes such as ^{3}H or ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. Tritiated and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with isotopes such as deuterium may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and hence may be preferred in some circumstances. Isotopic variations of a compound of the invention can generally be prepared by conventional procedures known by a person skilled in the art such as by the illustrative methods or by the preparations described in the examples hereafter using appropriate isotopic variations of suitable reagents.

In addition, the present invention also encompasses prodrugs of the compounds according to the invention. The term “prodrugs” encompasses compounds which themselves may be biologically active or inactive, but are converted (for example by metabolism or hydrolysis) to compounds according to the invention during their residence time in the body.

For the purposes of the present invention, the substituents have the following meaning, unless otherwise specified:

The term “halogen”, “halogen atom” or “halo” represents fluorine, chlorine, bromine and iodine, particularly chlorine or fluorine, preferably fluorine atoms.

The term “alkyl” represents a linear or branched alkyl radical having the number of carbon atoms specifically indicated, e.g. C_1-C_{10} one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine or ten carbon atoms, e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl-, decyl-, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, or 1,2-dimethylbutyl. If the number of carbon atoms is not specifically indicated the term “alkyl” represents a linear or branched alkyl radical having, as a rule, 1 to 9, particularly 1 to 6, preferably 1 to 4 carbon atoms. Particularly, the alkyl group has 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms (“C_1-C_6-alkyl”), e.g. methyl, ethyl, n-propyl-, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, 2-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 1-ethylbutyl, 3,3-

dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, or 1,2-dimethylbutyl. Preferably, the alkyl group has 1, 2 or 3 carbon atoms ("C_1-C_3-alkyl"), methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl.

The term "C_2-C_3-alkenyl" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, monovalent hydrocarbon group, which contains one double bond, and which has 2 or 3 carbon atoms ("C_2-C_3-alkenyl"). Said alkenyl group is, for example, a vinyl, allyl, (E)-2-methylvinyl, (Z)-2-methylvinyl or isopropenyl group.

The term "C_2-C_3-alkynyl" is to be understood as preferably meaning a linear, monovalent hydrocarbon group which contains one triple bond, and which contains 2 or 3 carbon atoms. Said C_2-C_3-alkynyl group is, for example, ethynyl, prop-1-ynyl or prop-2-ynyl group.

The term "C_3-C_7-cycloalkyl" is to be understood as preferably meaning a saturated, monovalent, monocyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms. Said C_3-C_7-cycloalkyl group is for example, a monocyclic hydrocarbon ring, e.g. a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl group. Said cycloalkyl ring can optionally contain one or more double bonds e.g. cycloalkenyl, such as a cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl group, wherein the bond between said ring with the rest of the molecule may be to any carbon atom of said ring, be it saturated or unsaturated. Preferably the "C_3-C_7-cycloalkyl" is a cyclopropyl group.

The term "heterocyclyl" is to be understood as meaning a saturated or partially unsaturated, monovalent, mono- or bicyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms and further containing 1, 2 or 3 heteroatom-containing groups selected from oxygen, sulfur, nitrogen. Particularly, the term "heterocyclyl" is to be understood as meaning a "4- to 10-membered heterocyclic ring".

The term a "4- to 10-membered heterocyclic ring" is to be understood as meaning a saturated or partially unsaturated, monovalent, mono- or bicyclic hydrocarbon ring which contains 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms, and further containing 1, 2 or 3 heteroatom-containing groups selected from oxygen, sulfur, nitrogen. Said heterocyclic ring is for example, a monocyclic heterocyclic ring such as an oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, 1,4-dioxanyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, 1,3-dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, or chinuclidinyl group. Optionally, said heterocyclclic ring can contain one or more double bonds, e.g. 4H-pyranyl, 2H-pyranyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl, 1,3-dioxolyl, 4H-1,3,4-thiadiazinyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrothienyl, 2,3-dihydrothienyl, 4,5-dihydrooxazolyl, 4,5-dihydroisoxazolyl, or 4H-1,4-thiazinyl group, or, it may be benzo fused.

Particularly, the term "heterocyclyl" is to be understood as being a heterocyclic ring which contains 3, 4 or 5 carbon atoms, and 1, 2 or 3 of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "4- to 7-membered heterocyclic ring"), more particularly said ring can contain 4 or 5 carbon atoms, and 1, 2 or 3 of the above-mentioned heteroatom-containing groups (a "5- to 7-membered heterocyclic ring"), more

particularly said heterocyclic ring is a "6-membered heterocyclic ring", which is to be understood as containing 4 carbon atoms and 2 of the above-mentioned heteroatom-containing groups or 5 carbon atoms and one of the above-mentioned heteroatom-containing groups, preferably 4 carbon atoms and 2 of the above-mentioned heteroatom-containing groups.

The term "C_1-C_6-alkoxy-" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent, hydrocarbon group of formula –O-alkyl, in which the term "alkyl" is defined supra, e.g. a methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, pentyloxy, iso-pentyloxy, n-hexyloxy group, or an isomer thereof. Particularly, the "C_1-C_6-alkoxy-" group is a "C_1-C_4-alkoxy-", a "C_1-C_3-alkoxy-", a methoxy, ethoxy, or propoxy group, preferably a methoxy, ethoxy or propoxy group.

The term „C_1-C_3-fluoroalkoxy-" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent, C_1-C_3-alkoxy- group, as defined supra, in which one or more of the hydrogen atoms is replaced, identically or differently, by one or more fluoro atoms. Said C_1-C_3-fluoroalkoxy-group is, for example a 1,1-difluoromethoxy-, a 1,1,1-trifluoromethoxy-, a 2-fluoroethoxy-, a 3-fluoropropoxy-, a 2,2,2-trifluoroethoxy-, a 3,3,3-trifluoropropoxy- particularly a "C_1-C_2-fluoroalkoxy-" group.

The term „alkylamino-" is to be understood as preferably meaning an alkylamino group with a linear or branched alkyl group as defined supra. (C_1-C_3)-alkylamino- for example means a monoalkylamino group with 1, 2 oder 3 carbon atoms, (C_1-C_6)-alkylamino- with 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. The term "alkylamino-" comprises for example methylamino-, ethylamino-, n-propylamino-, isopropylamino-, tert.-butylamino-, n-pentylamino- or n-hexylamino-.

The term „dialkylamino-" is to be understood as preferably meaning an alkylamino group having two linear or branched alkyl groups as defined supra, which are independent from each other. (C_1-C_3)-dialkylamino- for example represents a dialkylamino group with two alkyl groups each of them having 1 to 3 carbon atoms per alkyl group. The term "dialkylamino-" comprises for example: N,N-Dimethylamino-, N , N-Diethylamino-, N-Ethyl-N-methylamino-, N-Methyl-N-n-propylamino-, N-Isopropyl-N-n-propylamino-, N-t-Butyl-N-methylamino-, N-Ethyl-N-n-pentylamino- und N-n-Hexyl-N-methylamino-.

The term "cyclic amine" is to be understood as preferably meaning a cyclic amine group. Suitable cyclic amines are especially azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, 1-methylpiperazine, morpholine, thiomorpholine, which could be optionally substituted by one or two methyl groups.

The term "halo-C_1-C_3-alkyl-" is to be understood as preferably meaning a linear or branched, saturated, monovalent hydrocarbon group in which the term "C_1-C_3-alkyl" is defined supra, and in which one or more hydrogen atoms is replaced by a halogen atom, identically or differently, i.e. one halogen atom being independent from another. Particularly, said halogen atom is fluorine. Preferred is fluoro-C_1-C_3-

alkyl such as for example-CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3, or -CH_2CF_3. Said halo-C_1-C_3-alkyl- group is, for example, a halo-C_1-C_2-alkyl- group, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3, or -CH_2CF_3, preferably it is -CF_3.

The term "phenyl-C_1-C_3-alkyl-" is to be understood as preferably meaning a phenyl group, in which one of the hydrogen atoms is replaced by a C_1-C_3-alkyl group, as defined supra, that links the phenyl-C_1-C_3-alkyl- group to the molecule. Particularly, the "phenyl-C_1-C_3-alkyl-" is a phenyl-C_1-C_2-alkyl-, preferably a benzyl- group.

The term "heteroaryl" is to be understood as preferably meaning a monovalent, aromatic, mono- or bicyclic aromatic ring system having 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 or 14 ring atoms (a "5- to 14-membered heteroaryl" group), particularly 5 (a "5-membered heteroaryl") or 6 (a "6-membered heteroaryl") or 9 (a "9-membered heteroaryl") or 10 ring atoms (a "10-membered heteroaryl"), and which contains at least one heteroatom which may be identical or different, said heteroatom being such as oxygen, nitrogen or sulfur, and can be monocyclic, bicyclic, or tricyclic, and in addition in each case can be benzo-condensed. Particularly, heteroaryl is selected from thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl etc., and benzo derivatives thereof, such as, for example, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, indolyl, isoindolyl, etc.; or pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, etc., and benzo derivatives thereof, such as, for example, quinolinyl, quinazolinyl, isoquinolinyl, etc.; or azocinyl, indolizinyl, purinyl, etc., and benzo derivatives thereof; or cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, xanthenyl, or oxepinyl, 1,4-benzodioxanyl etc. Preferably, heteroaryl is selected from monocyclic heteroaryl, 5- membered heteroaryl or 6- membered heteroaryl.

The term "5-membered heteroaryl" is understood as preferably meaning a monovalent, aromatic, mono-aromatic ring system having 5 ring atoms and which contains at least one heteroatom which may be identical or different, said heteroatom being such as oxygen, nitrogen or sulfur. Particularly, "5 membered heteroaryl" is selected from thienyl, furanyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl.

The term "6-membered heteroaryl" is understood as preferably meaning a monovalent, aromatic, mono-aromatic ring system having 6 ring atoms and which contains at least one heteroatom which may be identical or different, said heteroatom being such as oxygen, nitrogen or sulfur. Particularly, "6 membered heteroaryl" is selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl.

The term "heteroaryl-C_1-C_3-alkyl-" is to be understood as preferably meaning a heteroaryl, a 5-membered heteroaryl or a 6- membered heteroaryl group, each as defined supra, in which one of the hydrogen atoms is replaced by a C_1-C_3-alkyl group, as defined supra, that links the heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group to the molecule. Particularly, the "heteroaryl-C_1-C_3-alkyl-" is a heteroaryl-C_1-C_2-alkyl-, a pyridinyl-C_1-C_3-alkyl-, a pyridinylmethyl-, a pyridinylethyl-, a pyridinylpropyl-, -a pyrimidinyl-C_1-C_3-

alkyl-, a pyrimidinylmethyl-, a pyrimidinylethyl-, a pyrimidinylpropyl-, preferably a pyridinylmethyl- or a pyridinylethyl- or a pyrimidinylethyl- or a pyrimidinylpropyl- group.

The term "C_1-C_{10}", as used throughout this text, e.g. in the context of the definition of "C_1-C_{10}-alkyl" is to be understood as meaning an alkyl group having a finite number of carbon atoms of 1 to 10, i.e. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_1-C_{10}" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, e.g. C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_{10}, C_2-C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9, C_9-C_{10}.

Similarly, as used herein, the term "C_1-C_6", as used throughout this text, e.g. in the context of the definition of "C_1-C_6-alkyl", "C_1-C_6-alkoxy" is to be understood as meaning an alkyl group having a finite number of carbon atoms of 1 to 6, i.e. 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_1-C_6" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, e.g. C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_6.

Similarly, as used herein, the term "C_1-C_3", as used throughout this text, e.g. in the context of the definition of "C_1-C_3-alkyl", "C_1-C_3-alkoxy" or "C_1-C_3-fluoroalkoxy" is to be understood as meaning an alkyl group having a finite number of carbon atoms of 1 to 3, i.e. 1, 2 or 3 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_1-C_3" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, e.g. C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3.

Further, as used herein, the term "C_3-C_7", as used throughout this text, e.g. in the context of the definition of "C_3-C_7-cycloalkyl", is to be understood as meaning a cycloalkyl group having a finite number of carbon atoms of 3 to 7, i.e. 3, 4, 5, 6 or 7 carbon atoms, particularly 3, 4, 5 or 6 carbon atoms. It is to be understood further that said term "C_3-C_7" is to be interpreted as any sub-range comprised therein, e.g. C_3-C_7 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_7 , C_4-C_6 , C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_7.

A symbol  at a bond denotes the linkage site in the molecule.

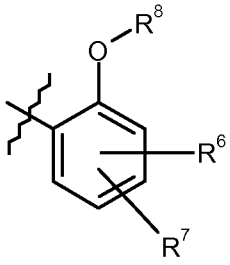
As used herein, the term "one or more times", e.g. in the definition of the substituents of the compounds of the general formulae of the present invention, is understood as meaning one, two, three, four or five times, particularly one, two, three or four times, more particularly one, two or three times, even more particularly one or two times.

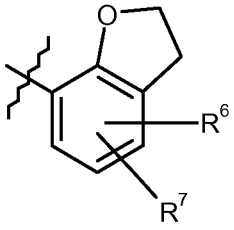
Where the plural form of the word compounds, salts, hydrates, solvates and the like, is used herein, this is taken to mean also a single compound, salt, isomer, hydrate, solvate or the like.

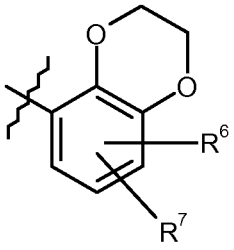
The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

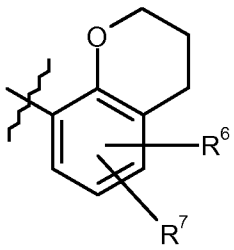
R^1 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl- or heterocyclyl-;

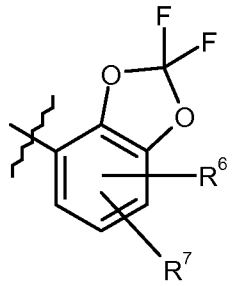
R^2 represents a group selected from



,


,


,


,


;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or C_1-C_3-alkyl-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -S(O)$_2$$R^9$, -C(O)N$R^{10}$$R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl,

wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-;

b) a phenyl group;

c) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which phenyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-;

d) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which heteroaryl group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

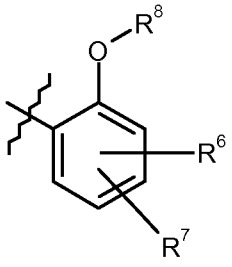
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or C_1-C_6-alkyl-;

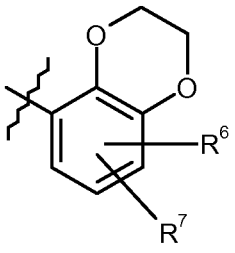
or their salts, solvates or salts of solvates.

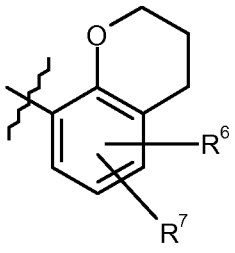
In a preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_7-cycloalkyl- group;

R^2 represents a group selected from



,


,


;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, C_1-C_3-alkyl-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two substituents, selected from the group consisting of hydroxy, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl, heteroaryl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

b) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which phenyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

c) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which heteroaryl group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

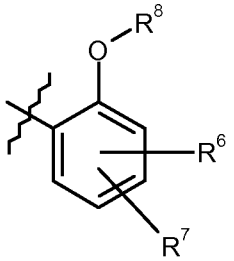
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3 represents a hydrogen atom;

R^4 represents a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano group or $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen atom or fluoro atom;

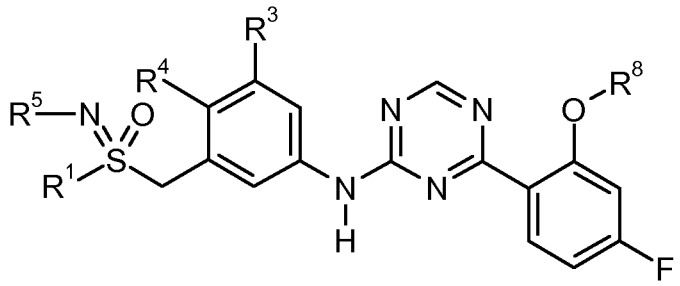
R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of C_2-C_3-alkynyl;

R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a hydrogen atom or a C_1-C_6-alkyl- group;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula (**Ib**)



(**Ib**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

R^3 represents a hydrogen or fluoro or chloro atom;

R^4 represents a hydrogen or fluoro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9,-C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two substituents, selected from the group consisting of C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, phenyl, heteroaryl, wherein said phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

b) a phenyl group;

c) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which phenyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

d) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which heteroaryl group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

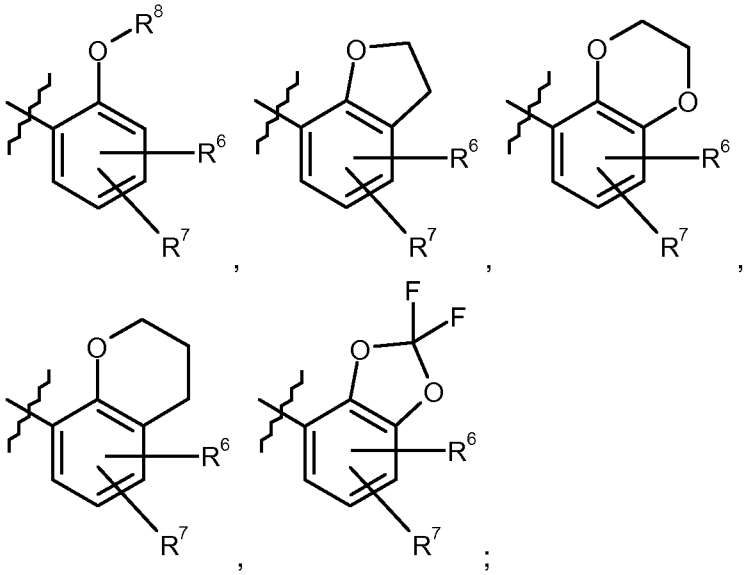
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl- or heterocyclyl-;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -S(O)$_2$$R^9$, -C(O)N$R^{10}$$R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one substituent, selected from the group consisting of C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl- or phenyl group is optionally substituted with one, or two substituents, identically or differently, selected from halogen;

b) a phenyl group;

c) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

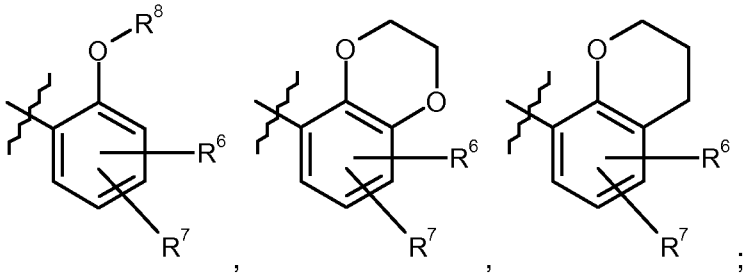
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl- or phenyl group is optionally substituted with one halogen atom;

b) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one halogen atom;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

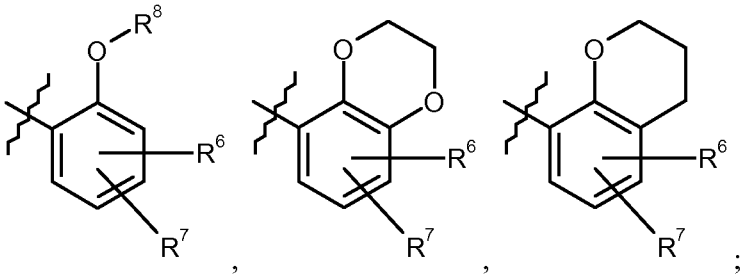
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one phenyl group, wherein said phenyl group is optionally substituted with one halogen atom;

b) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one halogen atom;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

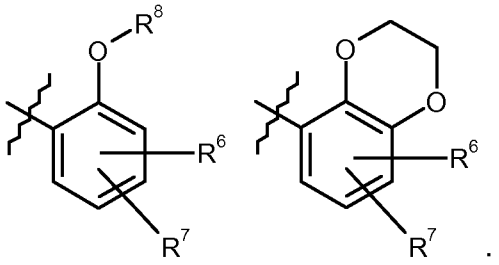
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or -C(O)$NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen or a fluoro atom;

R^8 represents a C_1-C_{10}-alkyl group;

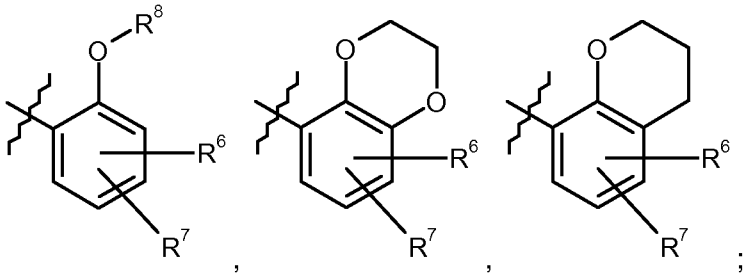
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a hydrogen atom or C_1-C_6-alkyl- group;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl-group;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or -C(O)$NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen atom or a fluoro atom;

R^8 represents a C_1-C_{10}-alkyl group;

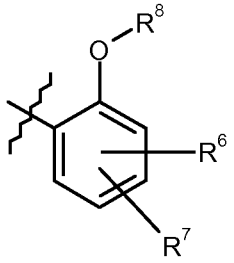
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents C_1-C_6-alkyl-,

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or -C(O)OR^9;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom or a fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl- group or

b) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group;

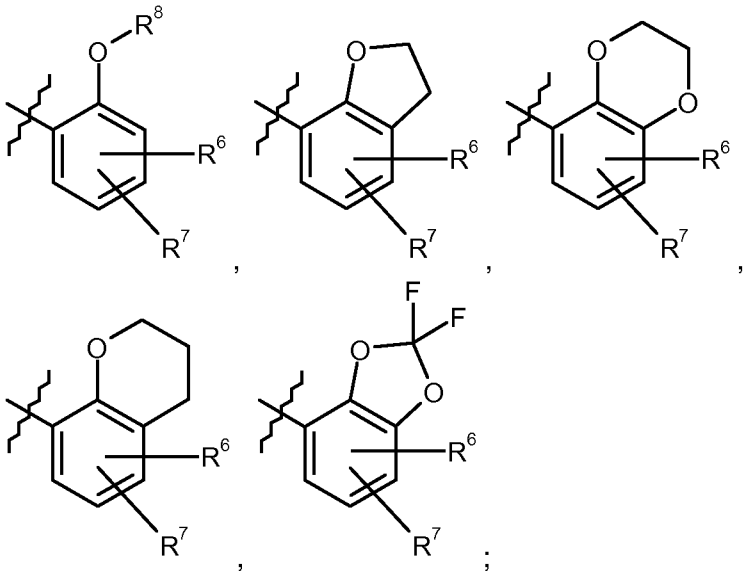
R^9 represents a C_1-C_6-alkyl- group;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or methyl;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ or C_1-C_6-alkyl-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a methyl, ethyl propyl or butyl group, which group is optionally substituted with one or two or three substituents, selected from the group consisting of halogen , hydroxy, ethenyl, propenyl, ethynyl, propynyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, phenyl, pyridinyl, thiazolyl, oxazolyl, wherein said phenyl or pyridinyl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom, cyano, methyl, or trifluoromethyl;

b) a ($^2H_2$)methyl group substituted with a ($^2H_5$)phenyl group;

c) a phenyl group;

d) a benzyl group, which phenyl ring is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of a fluoro atom, chloro atom, cyano, methyl or trifluoromethyl-;

e) a pyridin-2-ylmethyl- group, which pyridine is optionally substituted with one fluoro atom;

f) a pyridin-3-ylmethyl- group, which pyridine is optionally substituted with one fluoro atom;

g) a pyridin-4-ylmethyl- group, which pyridine is optionally substituted with one fluoro atom;

h) a thiazolylmethyl- group;

i) an oxazolylmethyl- group

R^9 represents a methyl or ethyl group;

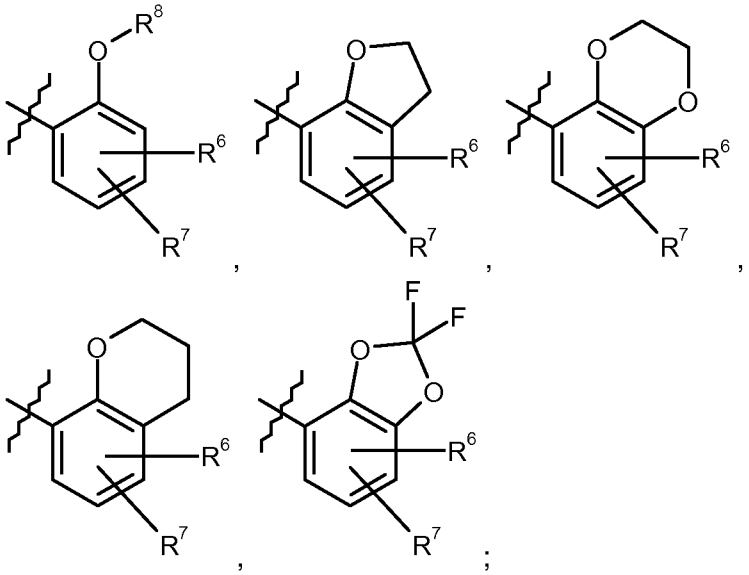
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, methyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a group selected from methyl, tetrahydro-2H-pyranyl;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, methyl;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a methyl group, which is optionally substituted with one substituent, selected from the group consisting of cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl, phenyl, wherein said phenyl group is optionally substituted with one, or two substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom;

b) a ($^2H_2$)methyl group substituted with a ($^2H_5$)phenyl group;

c) an ethyl group, which group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of tetrahydro-2H-pyranyl, cyclopentyl;

d) a phenyl group;

e) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom;

R^9 represents a methyl or ethyl group;

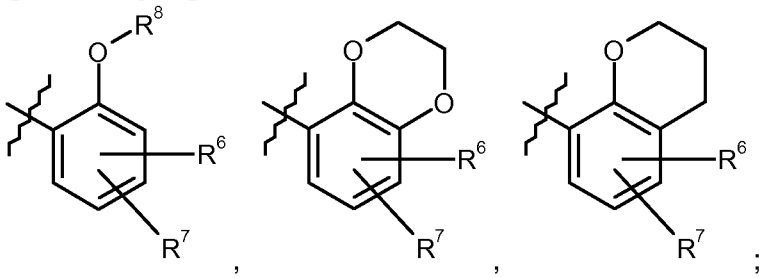
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, methyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a methyl or ethyl or cyclopropyl group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or methyl;

R^4 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

methyl, ethyl, prop-2-en-1-yl, 2-methylprop-2-en-1yl, 2-(hydroxymethyl)prop-2-en-1-yl, (2Z)-but-2-en-1-yl, prop-2-yn-1yl, but-2-yn-1yl, cyclohexylmethyl, benzyl, 3-cyanobenzyl, 3-fluorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 4-chlorobenzyl, 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl, 3-chloro-5-fluorobenzyl, pyridin-4-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2,3,5-trifluorobenzyl, 3,4,5-trifluorobenzyl;

R^9 represents a methyl or ethyl group;

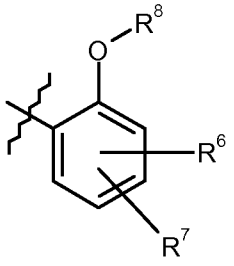
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

R^2 represents a group selected from



;

R^3 represents a hydrogen atom;

R^4 represents a hydrogen atom;

R^5 represents a hydrogen atom, a cyano group or -C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a methyl group, which is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of ethynyl, propynyl;

b) an ethyl group;

R^{10} represents a hydrogen atom;

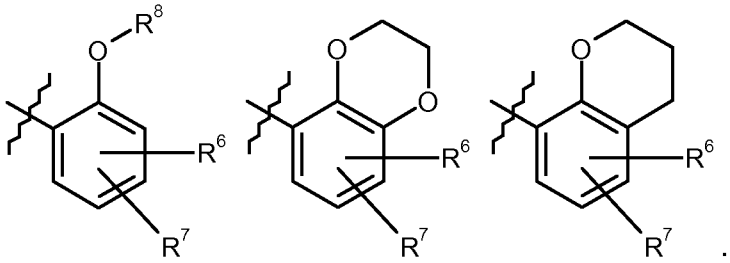
R^{11} represents a methyl group;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a hydrogen, fluoro or chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) methyl group, which is optionally substituted with one substituent, selected from the group consisting of cyclohexyl and phenyl, wherein said phenyl group is optionally substituted with one fluoro atom;

b) a benzyl group, which is optionally substituted with one fluoro atom;

R^9 represents a methyl or ethyl group;

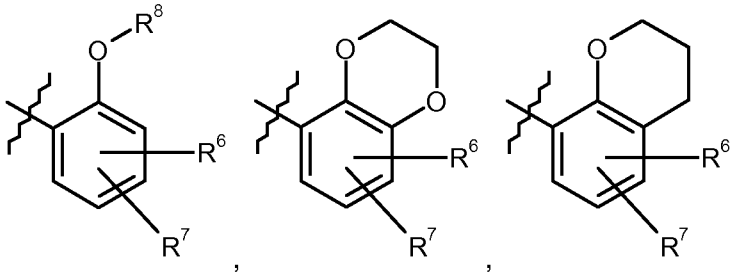
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or methyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from



, , ;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a hydrogen, fluoro or chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a methyl group, which is optionally substituted with one phenyl group, wherein said phenyl group is optionally substituted with one fluoro atom;

b) a benzyl group, which is optionally substituted with one fluoro atom;

R^9 represents a methyl or ethyl group;

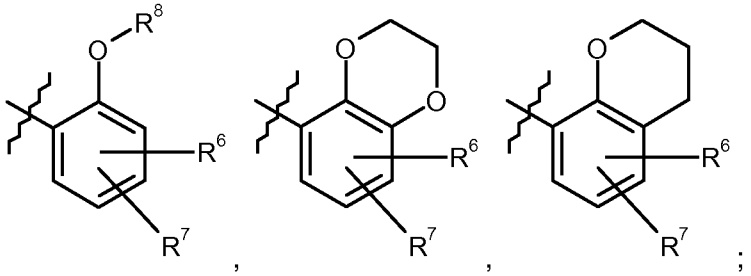
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or methyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 each represent a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen or a fluoro atom;

R^8 represents a methyl group;

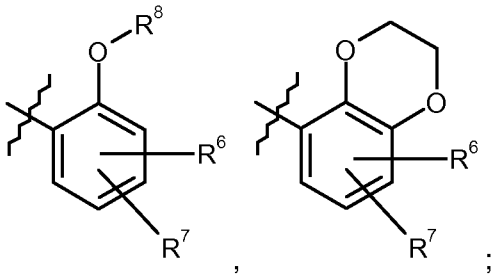
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, methyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent a hydrogen atom;

R^5 represents a hydrogen atom or a $-C(O)NR^{10}R^{11}$ group;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen or a fluoro atom;

R^8 represents a methyl group;

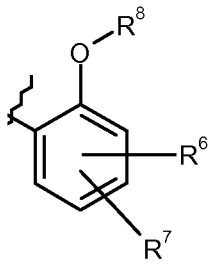
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a hydrogen atom or a methyl group;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents methyl,

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent a hydrogen atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or $-C(O)OR^9$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from methyl or benzyl;

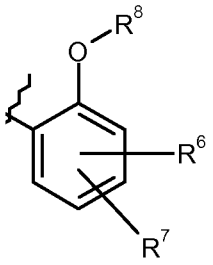
R^9 represents ethyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**I**) or (**Ia**), wherein

R^1 represents methyl;

R^2 represents a group selected from



;

R^3 represents a fluoro atom;

R^4 represents a hydrogen atom;

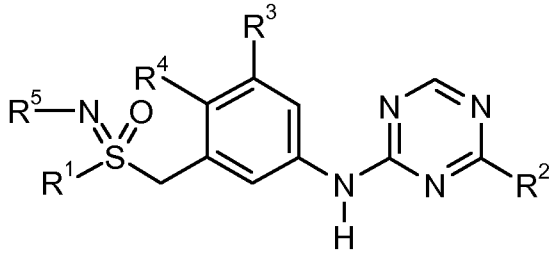
R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or cyano;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from methyl or benzyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from 2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 5-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 4-chloro-2-methoxyphenyl, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-; 2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl-, 3-chloro-2-methoxyphenyl-, 2-phenoxyphenyl-;

R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

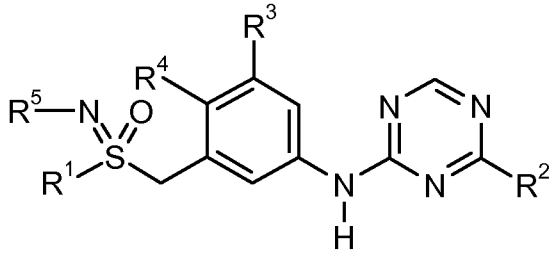
R^4 represents a group selected from a hydrogen atom or chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, methyl;

R^9 represents methyl or ethyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from 2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 5-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 4-chloro-2-methoxyphenyl-, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-; 2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl-;

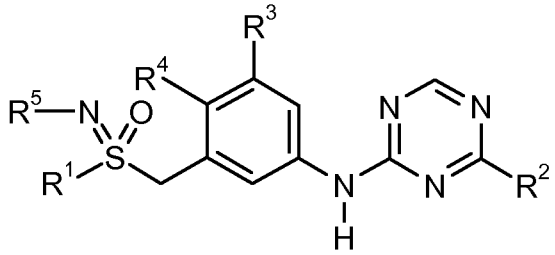
R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^4 represents a group selected from a hydrogen atom, chloro atom;

R^5 represents a hydrogen atom;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a methyl group;

R^2 represents a group selected from 2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyl)oxy-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-;

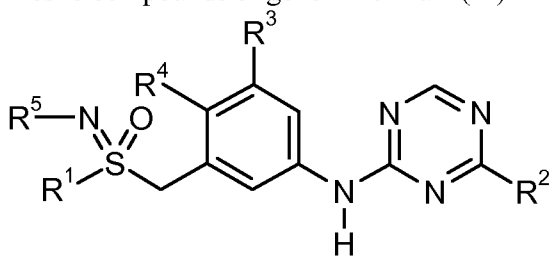
R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^4 represents a group selected from a hydrogen atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-;

R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

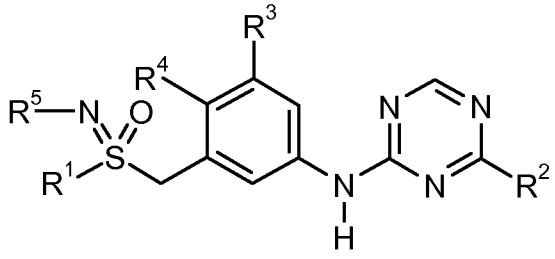
R^4 represents a group selected from a hydrogen atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 represents methyl or ethyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (Ia)



(Ia) , wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

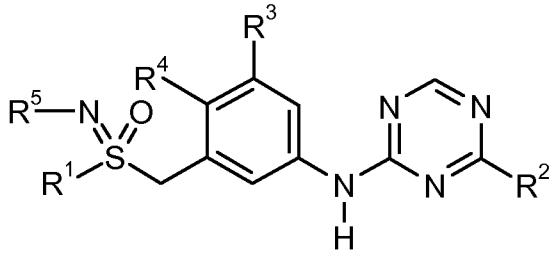
R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 5-fluoro-2-methoxyphenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a hydrogen atom;

R^5 represents a hydrogen atom;

or their salts, solvates or salts of solvates.

The present invention relates to compounds of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

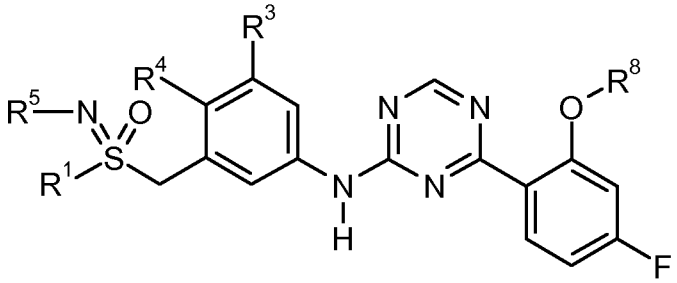
R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a hydrogen atom;

R^5 represents a hydrogen atom;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another preferred embodiment the present invention relates to compounds of general formula (**Ib**)



(**Ib**), wherein

R^1 represents a methyl group;

R^3 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom or chloro atom;

R^4 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)CH3 -C(O)OCH2CH3-; -C(O)NHCH3;

R^8 represents a group selected from methyl, ethyl, prop-2-en-1-yl, 2-methylprop-2-en-1yl, (2Z)-but-2-en-1-yl, prop-2-yn-1yl, but-2-yn-1yl, 2-(hydroxymethyl)prop-2-en-1-yl, phenyl, benzyl, 3-cyanobenzyl, 3-fluorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 4-chlorobenzyl, 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl, 3-chloro-5-fluorobenzyl, pyridin-4-yl, 2-fluoropyridin-4-yl, 2,3,5-trifluorobenzyl, 3,4,5-trifluorobenzyl;

or their salts, solvates or salts of solvates.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a C_1-C_3-alkyl-, a C_3-C_5-cycloalkyl- or a heterocyclyl group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a C_1-C_3-alkyl- or a heterocyclyl group.

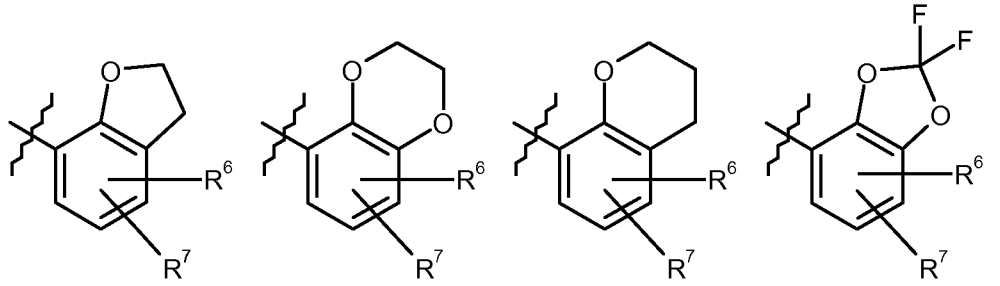
In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a C_1-C_3-alkyl- group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a methyl group.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a methyl group.

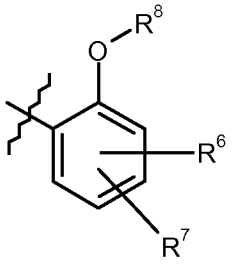
In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^1 represents a C_3-C_5-cycloalkyl-group, preferably a cycopropyl group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents



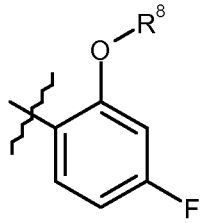
.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents

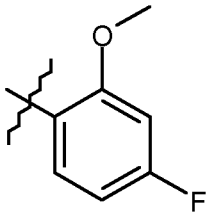


.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents



In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents



In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents a group selected from 2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 5-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 4-chloro-2-methoxyphenyl-, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl-, 2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl-, 3-chloro-2-methoxyphenyl-, 2-phenoxyphenyl-.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-; 4-fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl-, 2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl-, 4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl-.

In another, particularly preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-; 4-fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl-, 4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl-.

In another, particularly preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a hydrogen atom or a fluoro atom or a chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a hydrogen atom or a fluoro atom.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a hydrogen atom.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^3 represents a fluoro atom and in which R^3 is in meta position of the N-phenyl substituent in 2-position of the 1, 3, 5-triazine core.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^3 represents a fluoro atom and in which R^3 is in meta position of the N-phenyl substituent in 2-position of the 1, 3, 5-triazine core, and in which R^4 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**), in which R^3 represents a fluoro atom and in which R^3 is in para position of the N-phenyl substituent in 2-position of the 1, 3, 5-triazine core.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**), in which R^3 represents a fluoro atom and in which R^3 is in para position of the N-phenyl substituent in 2-position of the 1, 3, 5-triazine core, and in which R^4 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^4 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^4 represents a group selected from a hydrogen, a fluoro or a chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^4 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^4 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^4 represents a chloro atom.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a fluoro atom and R^4 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a hydrogen atom and R^4 represents a fluoro atom.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**Ia**) or (**Ib**), in which R^3 represents a hydrogen atom and R^4 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (Ia) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl, phenyl, heteroaryl, wherein said C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, methyl.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, methyl.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from cyano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano or $-C(O)OR^9$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from cyano or $-C(O)OR^9$.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or a cyano group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from cyano, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a group selected from a hydrogen atom or $-C(O)OR^9$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents $-C(O)OR^9$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents $-S(O)_2R^9$.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a cyano group.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom or chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 represents a hydrogen atom.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and represents a fluoro atom.

In another preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which

R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and represents a fluoro atom;

R^7 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro or chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 represents a fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 represents a chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^7 is a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and R^6 represents a fluoro atom and in which R^7 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and R^6 represents a fluoro atom and in which R^7 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and R^6 represents a fluoro atom and in which R^7 represents a hydrogen atom.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**), in which R^6 is in para position of the phenyl substituent in 4-position of the 1, 3, 5- triazine core and R^6 represents a fluoro atom and in which R^7 represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a C_1-C_2-alkyl group, which is optionally substituted with one substituent, selected from the group consisting of C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl- or phenyl group is optionally substituted with one, or two substituents, identically or differently, selected from halogen.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a methyl group, which is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of phenyl, wherein said phenyl group is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a methyl group, which is optionally substituted with one substituent selected from the group

consisting of heteroaryl, wherein said heteroaryl group is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a methyl group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a group selected from $-CH_2-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a methyl or a ($^2H_3$)methyl group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a phenyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_2-alkyl-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-, C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a heteroaryl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_2-alkyl-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-, C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of fluoro atom, chloro atom, cyano, methyl-, trifluoromethyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a benzyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of fluoro atom, chloro atom, cyano, methyl-, trifluoromethyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a benzyl group, which is optionally substituted with one or two substituents, identically or differently, selected from the group consisting of a fluoro or chloro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a benzyl group, which is optionally substituted with one fluoro atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a heteroaryl-C_1-C_2-alkyl-, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, halo-C_1-C_2-alkyl- and C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a pyridyl-C_1-C_2-alkyl- group, wherein said pyridyl is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, NH_2, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_2-alkyl-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-, C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a pyridyl-C_1-C_2-alkyl- group, wherein said pyridyl is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, halo-C_1-C_2-alkyl- and C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a oxazolyl-C_1-C_2-alkyl- or thiazolyl-C_1-C_2-alkyl- group, wherein said oxazolyl or thiazolyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, NH_2, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_2-alkyl-, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-fluoroalkoxy-, C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a oxazolyl-C_1-C_2-alkyl- or thiazolyl-C_1-C_2-alkyl- group, wherein said oxazolyl or thiazolyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, halo-C_1-C_2-alkyl-, C_1-C_2-alkoxy-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a group selected from methyl, ethyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1yl-, 2-(hydroxymethyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1yl-, but-2-yn-1yl-, cyclohexylmethyl-, benzyl-, 3-cyanobenzyl-, 4-cyanobenzyl-, 3-fluorobenzyl-, 3-chlorobenzyl-, 4-fluorobenzyl-, 4-chlorobenzyl-, 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl-, 3-chloro-5-fluorobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-fluoropyridin-4-yl-, 2,3,5-trifluorobenzyl-, 3,4,5-trifluorobenzyl-.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a group selected from methyl, ethyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1yl-, 2-(hydroxymethyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1yl-, but-2-yn-1yl-, phenyl, 3-

cyanobenzyl-, 3-fluorobenzyl-, 3-chlorobenzyl-, 4-fluorobenzyl-, 4-chlorobenzyl-, 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl-, 3-chloro-5-fluorobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-fluoropyridin-4-yl-, 2,3,5-trifluorobenzyl-, 3,4,5-trifluorobenzyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a group selected from C_1-C_3-alkyl or benzyl.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents a group selected from methyl or benzyl.

In a preferred embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents methyl.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^8 represents benzyl.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^9 represents a C_1-C_6-alkyl-group.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^{10} represents a group selected from a hydrogen atom or C_1-C_6-alkyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^{10} represents a hydrogen atom.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^{11} represents a group selected from a hydrogen atom or C_1-C_6-alkyl-.

In another embodiment the invention relates to compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^{11} represents methyl.

It is to be understood that the present invention relates to any sub-combination within any embodiment of the present invention of compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), supra.

More particularly still, the present invention covers compounds of formula (I) or (Ia) or (Ib) which are disclosed in the Example section of this text, infra.

Very specially preferred are combinations of two or more of the abovementioned preferred ranges.

In particular, further preferred subjects of the present invention are the compounds selected from:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate,
(rac)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac) 4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea,
1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1,
1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,
(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-Ethyl {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate,

(rac)-Ethyl [methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, enantiomer 1,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}-phenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-{2-[(3,4-Dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of 4 stereoisomers,

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]-phenoxy}methyl)benzonitrile,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,
(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,
(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,
(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine
N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,
N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,
(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,
(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol,

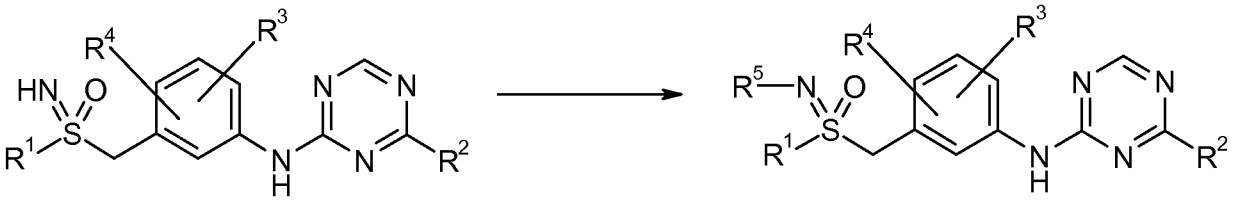
(rac)-[Cyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ6-sulfanylidene]cyanamide,

or their salts, solvates or salts of solvates.

The above-mentioned definitions of radicals which have been detailed in general terms or in preferred ranges also apply to the end products of the formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and, analogously, to the starting materials or intermediates required in each case for the preparation.

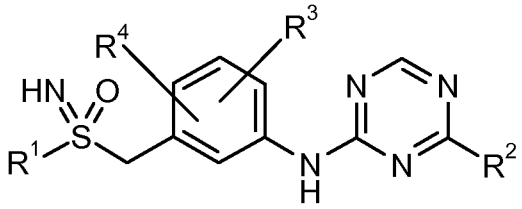
Scheme 1:

The invention furthermore relates to a process for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) are reacted to give N-functionalized sulfoxmines of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**).



6 (formula (I), R^5 = H) **formula (I)**

The present invention therefore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 is not a hydrogen atom, according to the invention, in which method the nitrogen of the sulfoximine group of a compound of formula (**6**)



6

in which R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, is functionalized according to methods known in the art,

thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is not hydrogen, and

the resulting compounds are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

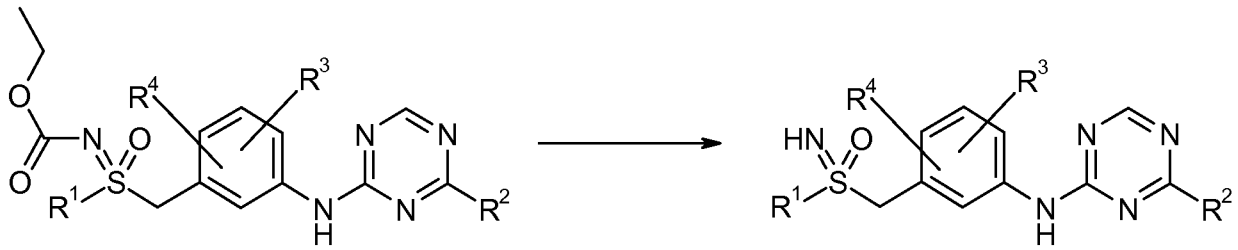
There are multiple methods for the preparation of N-functionalized sulfoximines by functionalization of the nitrogen of the sulfoximine group:

- Alkylation: see for example: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. **1993**, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis **2009**, 10, 1601.
- Acylation: see for example: a) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. **2004**, 10, 2942; b) C. Bolm et al, Synthesis **2002**, 7, 879; c) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. **2001**, 7, 1118.
- Arylation: see for example: a) C. Bolm et al, Tet. Lett. **1998**, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. **2000**, 65, 169; c) C. Bolm et al, Synthesis **2000**, 7, 911; d) C. Bolm et al, J. Org. Chem. **2005**, 70, 2346; e) U. Lücking et al, WO2007/71455.
- Reaction with isocyanates: see for example: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. **1966**, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B **1983**, 325; d) U. Lücking et al, US2007/0191393.
- Reaction with sulfonylchlorides: see for example: a) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. **1978**, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. **1979**, 22, 418;

d) D. Craig et al, Tet. **1995**, 51, 6071; e) U. Lücking et al, US2007/191393.

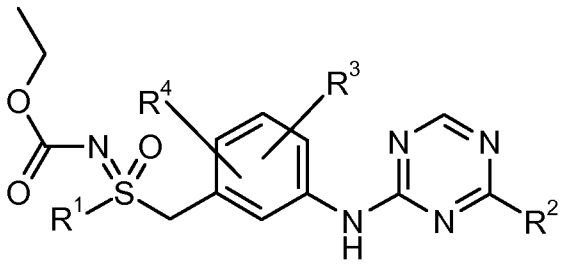
- Reaction with chloroformiates: see for example: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. **1978**, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) can be prepared by deprotection of N-protected sulfoximines of formula (**5**). Preferred it the use of sodium ethanolate in ethanol at 60°C (see for example: U. Lücking et al, WO2005/37800).



5 (formula (I), R^5 = C(O)OEt) **6 (formula (I), R^5 = H)**

The invention therefore furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention, in which R^5 is a hydrogen atom (identical to the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) shown above), according to the invention, in which method the –C(O)O-Ethyl group of an N-protected compound of formula (**5**)



5

,

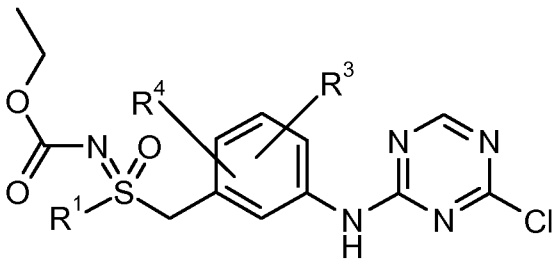
in which R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**),

is deprotected according to methods known in the art,

thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is a hydrogen atom, and

the resulting compounds (the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) shown above) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

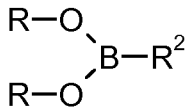
The invention furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention, in which R^5 is –C(O)O-Ethyl (identical to the N-protected sulfoximines of formula (**5**) shown above), in which method an intermediate compound of formula (**3**),



3

,

in which R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), is reacted with a compound of formula (**4**)



4

,

in which R^2 is as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**),and R represent, independently from each other, a hydrogen atom, or a C_1-C_{10}-alkyl group or, alternatively, both R together form a R-R group, which is $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is –C(O)O-Ethyl, and

the resulting compounds (see N-protected sulfoximines of formula (**5**) shown above) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

Compounds of general formula (**4**) can be prepared analogously to known processes (review: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 and references cited herein). Further, a wide variety of compounds of general formula (**4**) are commercially available.

The coupling reaction of compounds of formula (**3**) with compounds of formula (**4**) is catalyzed by Pd catalysts, e.g. by Pd(0) catalysts or by Pd(II) catalysts. Examples for Pd(0) catalysts are tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$] or tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$], examples for Pd(II) catalysts dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], palladium(II) acetate and triphenylphosphine or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride [$Pd(dppf)Cl_2$] (review: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 and references cited therein).

This reaction is preferably carried out in aprotic or protic solvents, preferably in a mixture of aprotic and protic solvents, more preferably in solvents like, for example, 1,2-dimethoxyethane, dioxane,

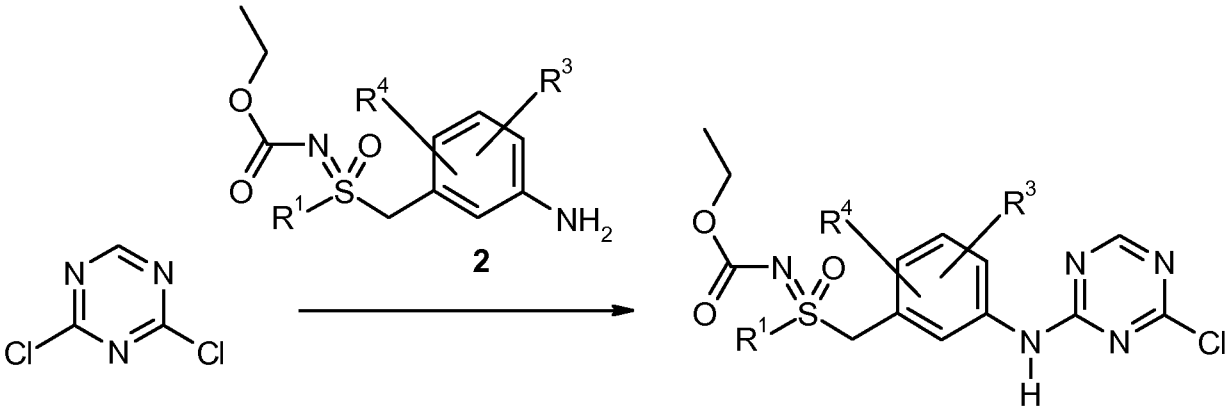
dimethlyformamid, tetrahydrofuran, or isopropanol with water (review: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 and references cited therein).

Preferably the reaction is carried out in the presence of a suitable base, such as for example aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bicarbonate or aqueous potassium phosphate (review: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 and references cited therein).

The reaction is performed at temperatures ranging from room temperature (=20°C) to the boiling point of the solvent. Further on, the reaction can be performed at temperatures above the boiling point using pressure tubes and a microwave oven. (review: D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 and references cited therein).

The reaction is preferably completed after 1 to 36 hours of reaction time.

Compounds of general formula (**3**) can be obtained as follows:

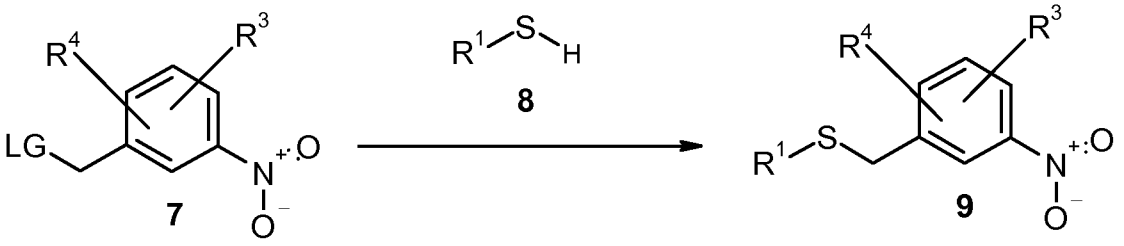


2,4-dichloro-1,3,5-triazine (**1**), which is known [CAS-Registry Number: 2831-66-5] or can be prepared analogously to known processes, is reacted with suitable anilines of formula (**2**) to give the corresponding 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines of formula (**3**).

This reaction can be carried out with one equivalent of the aniline of formula (**2**) in an inert solvent like, for example, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, dimethlyformamid, tetrahydrofuran, or an alcohol like, for example, isopropanol, or mixtures of such solvents. Preferably, the reaction is carried out at a temperature below 0°C in such a way that the reaction mixture is kept homogenous. Preferred conditions use an additional base like for example triethylamine or N,N-diisopropylethylamine. The reaction is preferably completed after 1 to 6 hours.

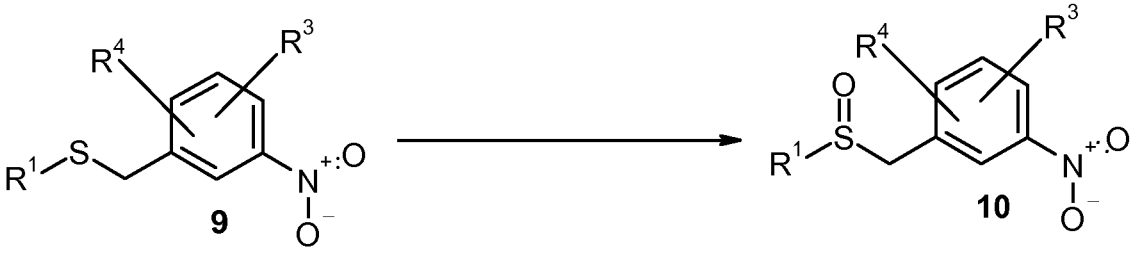
Anilines of formula (**2**) can be prepared by the following processes:

Reaction of suitable benzylchlorides or -bromides of formula (**7**) with suitable thiols of formula (**8**) under basic conditions yields the corresponding thioethers of formula (**9**) (see for example: Sammond et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 3519).

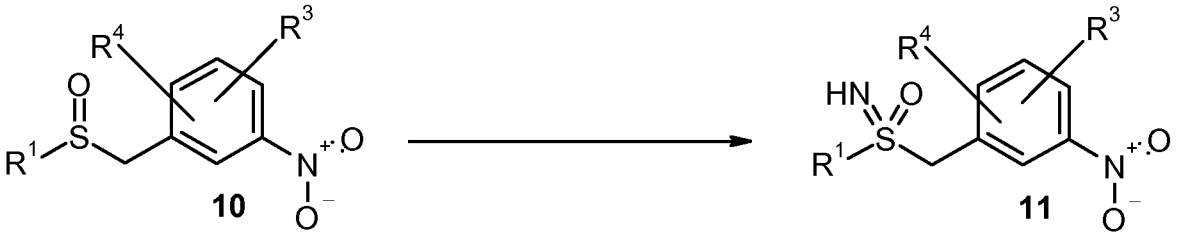


LG = Cl, Br

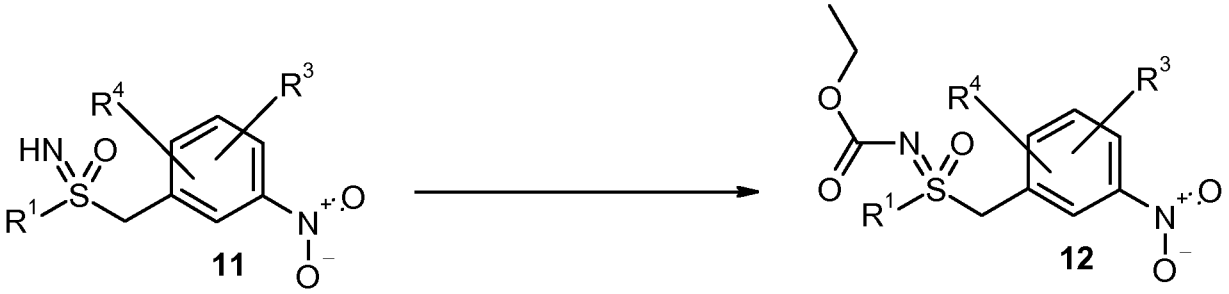
Oxidation of thioethers of formula (**9**) gives the corresponding sulfoxides of formula (**10**). The oxidation can be performed analogously to known processes (see for example: (a) M.H. Ali et al, Synthesis **1997**, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. **1995**, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. **2002**, 6, 225; (d) N. Khiar et al, Chem. Rev. **2003**, 103, 3651). Peferred is the herein described use of periodic acid und iron(III)chloride.



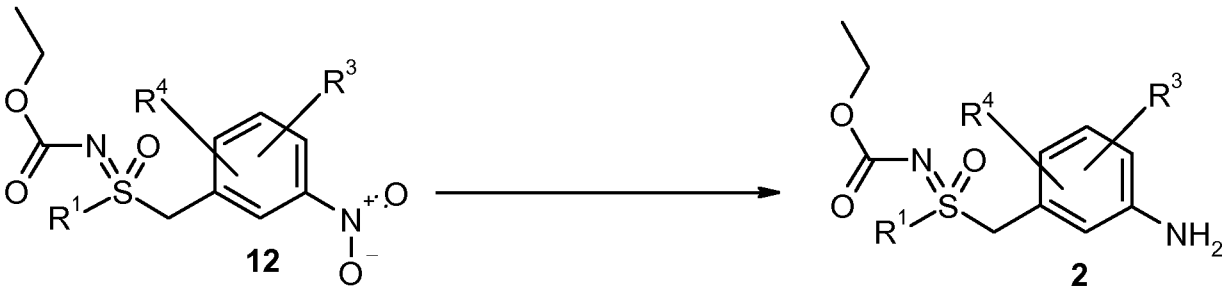
Rhodium-catalyzed imination of the sulfoxides of formula (**10**) followed by deprotection gives the corresponding N-unprotected sulfoximines of formula (**11**) (see for example: Bolm et al, Org. Lett. **2004**, 6, 1305).



Introduction of a suitable protecting group leads to N-protected sulfoximines of formula (**12**) (see for example: Lücking et al, WO 2005/037800).

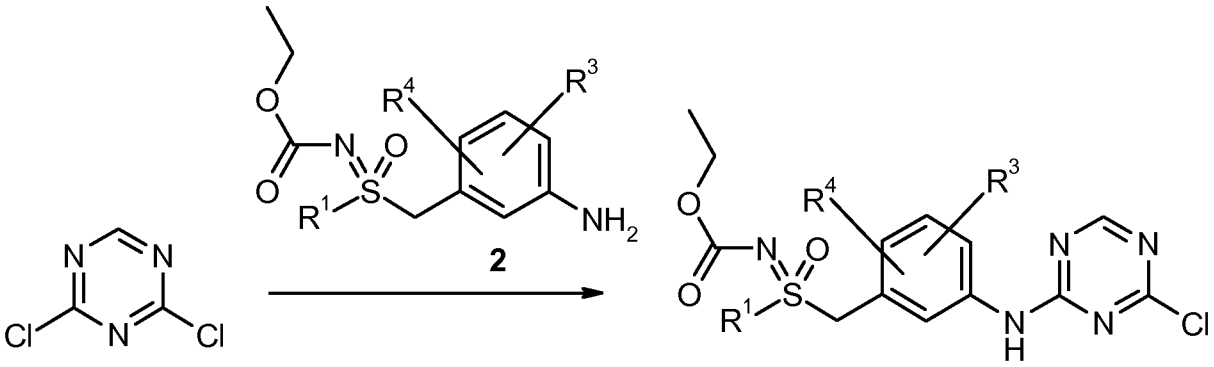


Reduction of the nitro group finally gives the desired anilines of formula (**2**). The reduction can be prepared analogously to known processes (see for example: (a) Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, **1989**, 411-415).

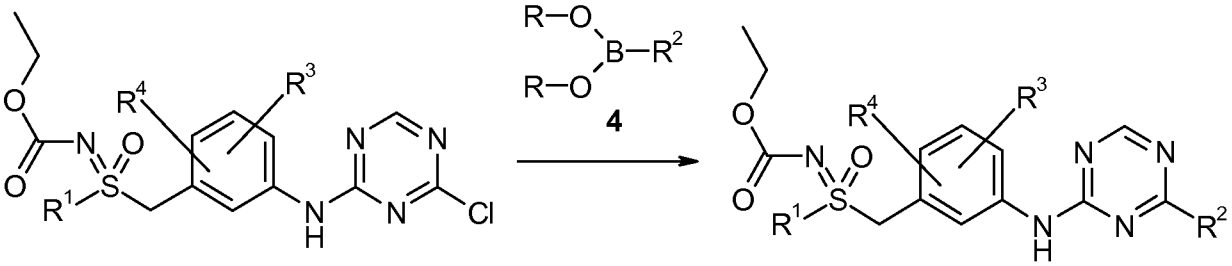


12 2

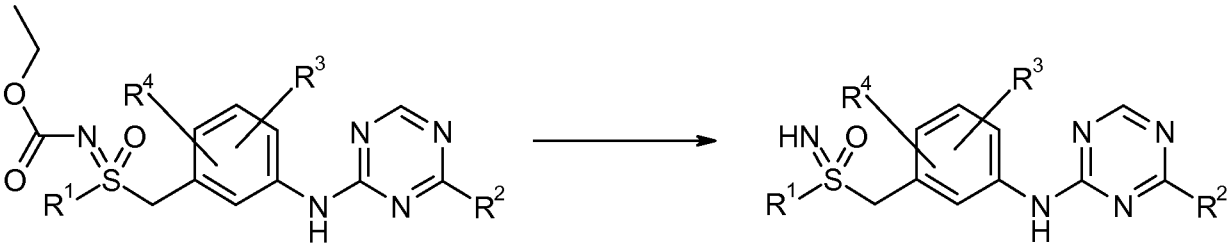
The preparation of the compounds of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention can be illustrated by the following synthesis scheme (Scheme 1):



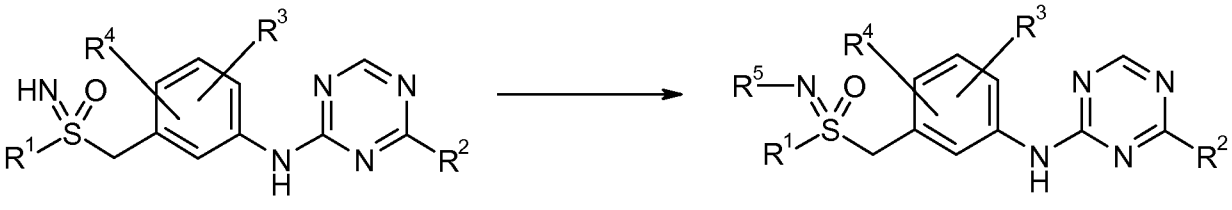
1 2 3



3 4 5 (formula (I), R^5 = C(O)OEt)



5 (formula (I), R^5 = C(O)OEt) 6 (formula (I), R^5 = H)

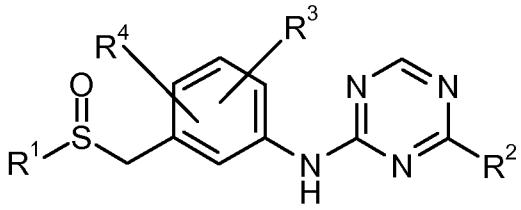


6 (formula (I), R^5 = H) formula (I)

Compounds of general formula (**Ia**), (**Ib**), (**2a**), (**3a**), (**5a**), (**6a**) can be prepared analogously.

Scheme 2:

The invention furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention, in which R^5 is a hydrogen atom (identical to the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) shown above), in which method a compound of formula (**15**)



15

in which R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention,

is reacted with sodium azide in the presence of an acid thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is a hydrogen atom, and, the resulting compounds (the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) shown above) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

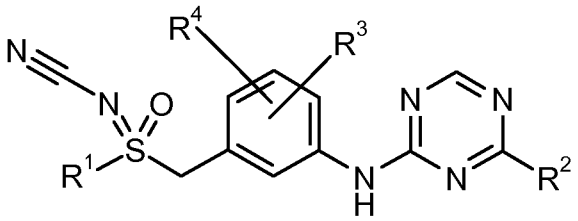
This reaction is preferably carried out in the presence of sulfuric acid or polyphosphoric acid. It is preferably carried out in trichloromethane in the presence of sulfuric acid and at temperatures ranging from 40°C to 50°C, preferably from 43°C to 47°C, most preferred at about 45°C. This reaction is preferably completed after 12 hours to 120 hours of reaction time (see for example: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. **1952**, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. **1971**, 83, 83).

In another embodiment of the present invention the method of the present invention is performed with sodium azide in polyphosphoric acid at temperatures ranging from 40°C to 70°C, preferably from 55°C to 65°C, most preferred at about 60°C (see for example: a) M.D. Sindkhedkar et al, WO 2007/023507).

The preparation of compounds of general formula (**15**) is described below in context of the description of synthesis Scheme 2. Compounds of general formula (Ia) or (Ib) can be prepared analogously.

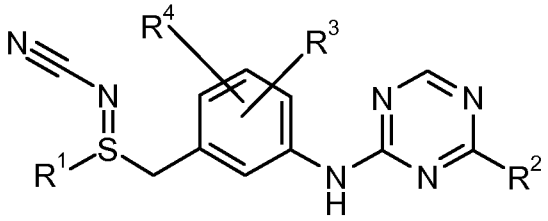
Scheme 3

The invention furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention, in which R^5 is a cyano group (identical to the N-cyanosulfoximines of formula (**20**)),



20

in which method a compound of formula (**19**)



19

,

in which R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention,

is oxidized according to methods known in the art, thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is a cyano group, and the resulting compounds (the N-cyanosulfoximines of formula (**20**) as shown above) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

There are multiple methods for the oxidation of N-cyanosulfilimines of formula (**19**) to N-cyanosulfoximines of formula (**20**):

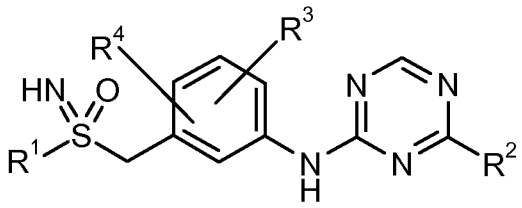
a) C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9, 3809

b) J.E.G. Kemp et al, Tet. Lett. **1979**, 39, 3785

c) M.R. Loso et al, US patent publication US2007/0203191.

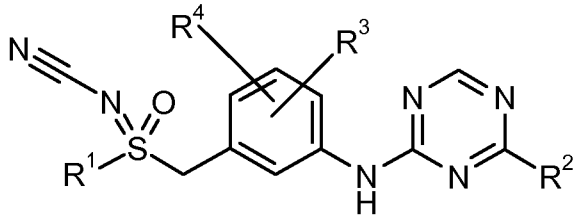
The preparation of compounds of general formula (**19**) is described below in context of the description of synthesis Scheme 3. Compounds of general formula (**Ia**) or (**Ib**) can be prepared analogously.

The invention furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**), in which R^5 is a hydrogen atom (identical to the sulfoximines of formula (**6**)),



6 (formula (I), R^5 = H)

in which method the N-cyano group of the compound of formula (**20**)



20

,

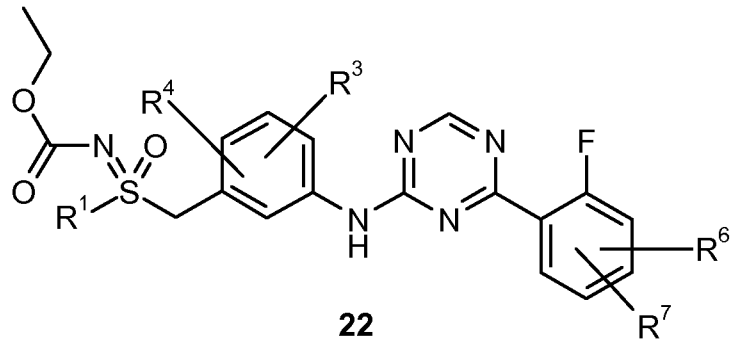
in which R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**),

is converted upon treatment with TFAA to the corresponding N-trifluoroacetylsulfoximine, which N-trifluoroacetylsulfoximine is converted by methanolysis into the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is a hydrogen group, and the resulting compounds (compounds of general formula (**6**)) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

The preparation of compounds of general formula (6) from compounds of general formula (20) is described in more detail below in context of the description of synthesis Scheme 3.

Scheme 4:

The invention furthermore relates to a method for the preparation of the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the present invention, in which R^5 is a hydrogen atom (identical to the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) shown above), in which method a compound of formula (**22**)



22

in which R^1, R^3, R^4, R^6 and R^7 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention,

is solubilized in an alcohol R^8-OH,

in which R^8 is as defined for the compounds of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**)according to the invention

and is reacted with at least two equivalents of alkali hydride,

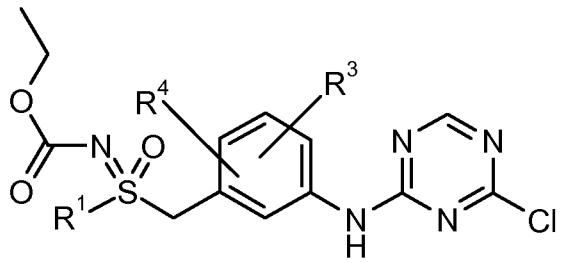
thus providing a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention, in which R^5 is a hydrogen atom, and

the resulting compounds (the N-unprotected sulfoximines of formula (**6**)) are optionally, if appropriate, reacted with the corresponding (i) solvents and/or (ii) bases or acids to the solvates, salts and/or solvates of the salts thereof.

The reaction can be performed with potassium hydride or sodium hydride. Preferably, it is performed with sodium hydride. The reaction is performed at temperatures ranging from 40°C to the boiling point of the alcohol R^8-OH, preferably at 50°C to 70°C. The reaction is preferably completed after 10 to 100 hours of reaction time.

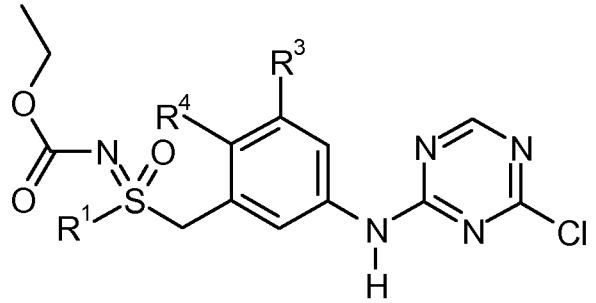
The preparation of compounds of general formula (**22**) is described below in context of the description of synthesis Scheme 4. Compounds of general formula (**Ia**) and (**Ib**) can be prepared analogously.

In another embodiment the present invention concerns intermediate compounds of general formula (**3**)



3

or of general formula (**3a**)

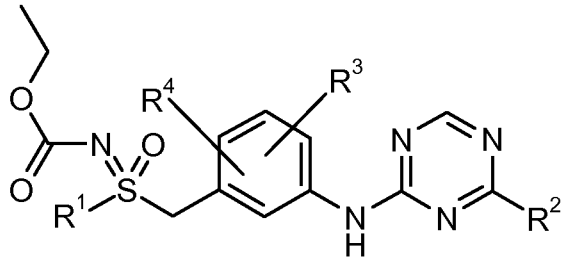


3a

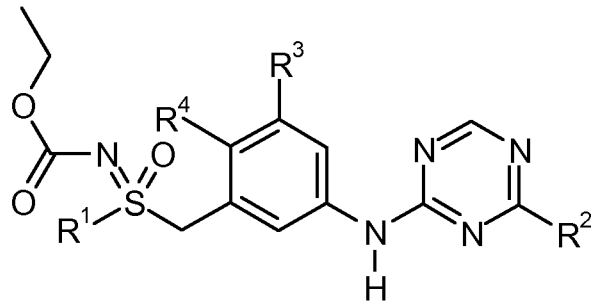
, wherein

R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**5**)



(**5**) or of general formula (**5a**)

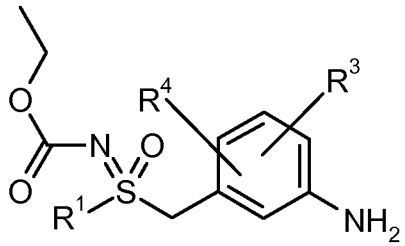


5a

, wherein

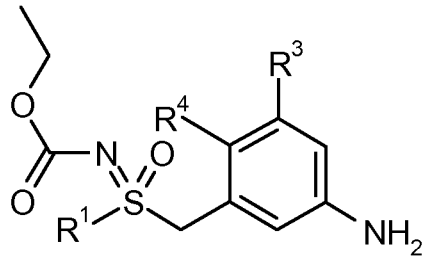
R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**2**)



2

or of general formula (**2a**)

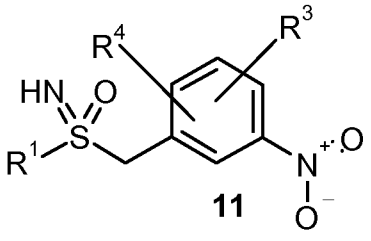


2a

, wherein

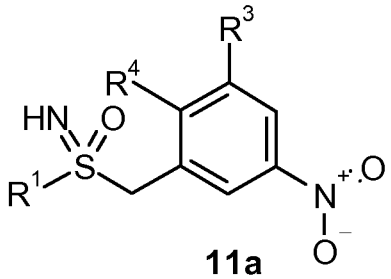
R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**11**)



11

or of general formula (**11a**)

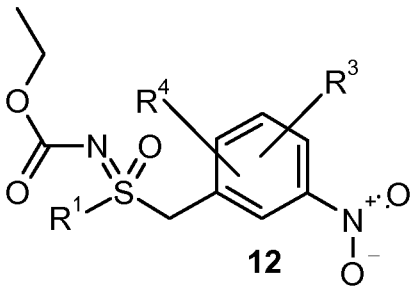


11a

, wherein

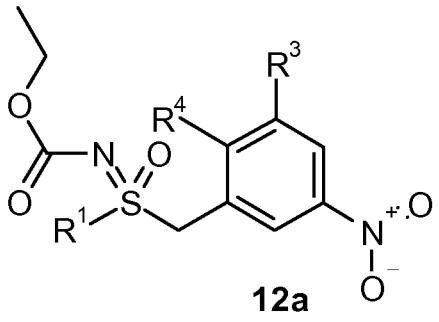
R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**12**)



12

or of general formula (**12a**)

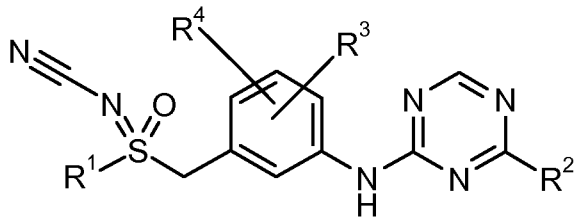


12a

, wherein

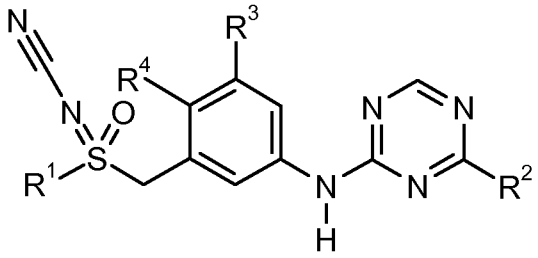
R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

In another embodiment the present invention concerns compounds of general formula (**20**)



20

or of general formula (20a)



20a, wherein

R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention.

The compounds according to the invention show a valuable pharmacological and pharmacokinetic spectrum of action which could not have been predicted.

They are therefore suitable for use as medicaments for the treatment and/or prophylaxis of disorders in humans and animals.

Within the scope of the present invention, the term "treatment" includes prophylaxis.

The pharmaceutical activity of the compounds according to the invention can be explained by their action as inhibitors of CDK9. Thus, the compounds according to the general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) as well as pharmaceutically acceptable salts thereof are used as inhibitors for CDK9.

Furthermore, the compounds according to the invention show a particularly high potency (demonstrated by a low IC_{50} value in the CDK9/CycT1 assay) for inhibiting CDK9 activity.

In context of the present invention, the IC_{50} value with respect to CDK9 can be determined by the methods described in the method section below. Preferably, it is determined according to Method 1. ("CDK9/CycT1 kinase assay") described in the Materials and Method section below.

Surprisingly it turned out that the compounds according to the general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) as well as pharmaceutically acceptable salts thereof selectively inhibit CDK9 in comparison to other cyclin-dependent protein kinases, preferably in comparison to CDK2. Thus, the compounds according to the

general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) as well as pharmaceutically acceptable salts thereof are preferably used as selective inhibitors for CDK9.

Compounds of the present invention according to general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) show a significantly stronger CDK9 than CDK2 inhibition. Preferred compounds of the present invention show a CDK2 IC_{50} / CDK9 IC_{50} ratio of more than 40, preferably of more than 55 and even more preferably of more than 70. The CDK9 IC_{50} is determined according to Method 1., the CDK2 IC_{50} according to Method 2, both described in more detail in the Materials and Method section below.

In context of the present invention, the IC_{50} value with respect to CDK2 can be determined by the methods described in the method section below. Preferably, it is determined according to Method 2. ("CDK2/CycE kinase assay") described in the Materials and Method section below.

Further, compounds of the present invention according to formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) mediate a surprisingly strong anti-proliferative activity in tumor cell lines such as HeLa and/or DU145. In context of the present invention, the IC_{50} values of the compounds with respect to these cell lines is preferably determined according to Method 3. ("Proliferation Assay") described in the Materials and Method section below.

Further, preferred compounds of the present invention according to formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) surprisingly show an increased solubility in water at pH 6.5 compared to the compounds described in the prior art.

In context of the present invention the solubility in water at pH 6.5 is preferably determined according to Method 4. ("Equilibrium Shake Flask Solubility Assay") described in the Materials and Method section below.

Further, compounds of the present invention according to formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) show no significant inhibition of carbonic anhydrase-1 or -2 (IC50 values of more than 10 µM) and therefore show an improved side effect profile as compared to those CDK inhibitors described in the prior art containing a sulfonamide group, which inhibit carbonic anhydrase-1 or -2. In context of the present invention, the carbonic anhydrase-1 and -2 inihibtion is preferably determined according to Method 5. ("Carbonic anhydrase Assay") described in the Materials and Method section below.

A further subject matter of the present invention is the use of the compounds of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of disorders, preferably of disorders relating to or mediated by CDK9 activity, in particular of hyper-proliferative disorders, virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases, more preferably of hyper-proliferative disorders.

The compounds of the present invention may be used to inhibit the activity or expression of CDK9. Therefore, the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) are expected to be valuable as therapeutic agents.

Accordingly, in another embodiment, the present invention provides a method of treating disorders relating to or mediated by CDK9 activity in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) as defined above. In certain embodiments, the disorders relating to CDK9 activity are hyper-proliferative disorders, virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases, more preferably hyper-proliferative disorders, particularly cancer.

The term "treating" or "treatment" as stated throughout this document is used conventionally, *e.g.*, the management or care of a subject for the purpose of combating, alleviating, reducing, relieving, improving the condition of a disease or disorder, such as a carcinoma.

The term "subject" or "patient" includes organisms which are capable of suffering from a cell proliferative disorder or a disorder associated with reduced or insufficient programmed cell death (apoptosis) or who could otherwise benefit from the administration of a compound of the invention, such as human and non-human animals. Preferred humans include human patients suffering from or prone to suffering from a cell proliferative disorder or associated state, as described herein. The term "non-human animals" includes vertebrates, *e.g.,* mammals, such as non-human primates, sheep, cow, dog, cat and rodents, e.g., mice, and non-mammals, such as chickens, amphibians, reptiles, etc.

The term "disorders relating to or mediated by CDK9" shall include diseases associated with or implicating CDK9 activity, for example the hyperactivity of CDK9, and conditions that accompany with these diseases. Examples of "disorders relating to or mediated by CDK9" include disorders resulting from increased CDK9 activity due to mutations in genes regulating CDK9 activity auch as LARP7, HEXIM1/2 or 7sk snRNA, or disorders resulting from increased CDK9 activity due to activation of the CDK9/cyclinT/RNApolymerase II complex by viral proteins such as HIV-TAT or HTLV-TAX or disorders resulting from increased CDK9 activity due to activation of mitogenic signaling pathways.

The term "hyperactivity of CDK9" refers to increased enzymatic activity of CDK9 as compared to normal non-diseased cells, or it refers to increased CDK9 activity leading to unwanted cell proliferation, or to reduced or insufficient programmed cell death (apoptosis), or mutations leading to constitutive activation of CDK9.

The term "hyper-proliferative disorder" includes disorders involving the undesired or uncontrolled proliferation of a cell and it includes disorders involving reduced or insufficient programmed cell death (apoptosis). The compounds of the present invention can be utilized to prevent, inhibit, block, reduce, decrease, control, etc., cell proliferation and/or cell division, and/or produce apoptosis. This method comprises administering to a subject in need thereof, including a mammal, including a human, an amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof which is effective to treat or prevent the disorder.

Hyper-proliferative disorders in the context of this invention include, but are not limited to, *e.g.*, psoriasis, keloids and other hyperplasias affecting the skin, endometriosis, skeletal disorders, angiogenic or blood vessel proliferative disorders, pulmonary hypertension, fibrotic disorders, mesangial cell proliferative disorders, colonic polyps, polycystic kidney disease, benign prostate hyperplasia (BPH), and solid tumors, such as cancers of the breast, respiratory tract, brain, reproductive organs, digestive tract, urinary tract, eye, liver, skin, head and neck, thyroid, parathyroid, and their distant metastases. Those disorders also include lymphomas, sarcomas and leukemias.

Examples of breast cancer include, but are not limited to invasive ductal carcinoma, invasive lobular carcinoma, ductal carcinoma *in situ*, and lobular carcinoma *in situ*. Canine or feline mammary carcinoma.

Examples of cancers of the respiratory tract include, but are not limited to small-cell and non-small-cell lung carcinoma, as well as bronchial adenoma, pleuropulmonary blastoma, and mesothelioma.

Examples of brain cancers include, but are not limited to brain stem and hypophtalmic glioma, cerebellar and cerebral astrocytoma, glioblastoma, medulloblastoma, ependymoma, as well as neuroectodermal and pineal tumor.

Tumors of the male reproductive organs include, but are not limited to prostate and testicular cancer.

Tumors of the female reproductive organs include, but are not limited to endometrial, cervical, ovarian, vaginal and vulvar cancer, as well as sarcoma of the uterus.

Tumors of the digestive tract include, but are not limited to anal, colon, colorectal, esophageal, gallbladder, gastric, pancreatic, rectal, small-intestine, and salivary gland cancers. Anal gland adenocarcinomas, mast cell tumors.

Tumors of the urinary tract include, but are not limited to bladder, penile, kidney, renal pelvis, ureter, urethral, and hereditary and sporadic papillary renal cancers.

Eye cancers include, but are not limited to intraocular melanoma and retinoblastoma.

Examples of liver cancers include, but are not limited to hepatocellular carcinoma (liver cell carcinomas with or without fibrolamellar variant), cholangiocarcinoma (intrahepatic bile duct carcinoma), and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma.

Skin cancers include, but are not limited to squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, malignant melanoma, Merkel cell skin cancer, and non-melanoma skin cancer. Mast cell tumors.

Head-and-neck cancers include, but are not limited to laryngeal, hypopharyngeal, nasopharyngeal, oropharyngeal cancer, lip and oral cavity cancer, and squamous cell cancer. Oral melanoma.

Lymphomas include, but are not limited to AIDS-related lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin's disease, and lymphoma of the central nervous system.

Sarcomas include, but are not limited to sarcoma of the soft tissue, osteosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, lymphosarcoma, and rhabdomyosarcoma. Malignant histiocytosis, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericytoma, leiomyosarcoma.

Leukemias include, but are not limited to acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, chronic myelogenous leukemia, and hairy cell leukemia.

Fibrotic proliferative disorders, *i.e.* the abnormal formation of extracellular matrices, that may be treated with the compounds and methods of the present invention include lung fibrosis, atherosclerosis, restenosis, hepatic cirrhosis, and mesangial cell proliferative disorders, including renal diseases such as glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombotic microangiopathy syndromes, transplant rejection, and glomerulopathies.

Other conditions in humans or other mammals that may be treated by administering a compound of the present invention include tumor growth, retinopathy, including diabetic retinopathy, ischemic retinal-vein occlusion, retinopathy of prematurity and age-related macular degeneration, rheumatoid arthritis, psoriasis, and bullous disorders associated with subepidermal blister formation, including bullous pemphigoid, erythema multiforme and dermatitis herpetiformis.

The compounds of the present invention may also be used to prevent and treat diseases of the airways and the lung, diseases of the gastrointestinal tract as well as diseases of the bladder and bile duct.

The disorders mentioned above have been well characterized in humans, but also exist with a similar etiology in other animals, including mammals, and can be treated by administering pharmaceutical compositions of the present invention.

In a further aspect of the present invention, the compounds according to the invention are used in a method for preventing and/or treating infectious diseases, in particular virally induced infectious diseases. The virally induced infectious diseases, including opportunistic diseases, are caused by retroviruses, hepadnaviruses, herpesviruses, flaviviridae, and/or adenoviruses. In a further preferred embodiment of this method, the retroviruses are selected from lentiviruses or oncoretroviruses, wherein the lentivirus is selected from the group comprising: HIV-1, HIV-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV or EIAV, preferably HIV-1 or HIV-2 and wherein the oncoretrovirus is selected from the group consisting of: HTLV-I, HTLV-II or BLV. In a further preferred embodiment of this method, the hepadnavirus is selected from HBV, GSHV or WHV, preferably HBV, the herpesivirus is selected from the group comprising: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV or HHV 8, preferably HCMV and the flaviviridae is selected from HCV, West nile or Yellow Fever.

The compounds according to general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) are also useful for prophylaxis and/or treatment of cardiovascular diseases such as cardiac hypertrophy, adult congenital heart disease, aneurysm, stable angina, unstable angina, angina pectoris, angioneurotic edema, aortic valve stenosis, aortic aneurysm, arrhythmia, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, arteriosclerosis, arteriovenous malformations, atrial fibrillation, Behcet syndrome, bradycardia, cardiac tamponade, cardiomegaly, congestive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, cardiovascular disease prevention, carotid stenosis, cerebral hemorrhage, Churg-Strauss syndrome, diabetes, Ebstein's Anomaly, Eisenmenger complex, cholesterol embolism, bacterial endocarditis, fibromuscular dysplasia, congenital heart defects, heart diseases, congestive heart failure, heart valve diseases, heart attack,

epidural hematoma, hematoma, subdural, Hippel-Lindau disease, hyperemia, hypertension, pulmonary hypertension, hypertrophic growth, left ventricular hypertrophy, right ventricular hypertrophy, hypoplastic left heart syndrome, hypotension, intermittent claudication, ischemic heart disease, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, lateral medullary syndrome, long QT syndrome mitral valve prolapse, moyamoya disease, mucocutaneous lymph node syndrome, myocardial infarction, myocardial ischemia, myocarditis, pericarditis, peripheral vascular diseases, phlebitis, polyarteritis nodosa, pulmonary atresia, Raynaud disease, restenosis, Sneddon syndrome, stenosis, superior vena cava syndrome, syndrome X, tachycardia, Takayasu's arteritis, hereditary hemorrhagic telangiectasia, telangiectasis, temporal arteritis, tetralogy of fallot, thromboangiitis obliterans, thrombosis, thromboembolism, tricuspid atresia, varicose veins, vascular diseases, vasculitis, vasospasm, ventricular fibrillation, Williams syndrome, peripheral vascular disease, varicose veins and leg ulcers, deep vein thrombosis, Wolff-Parkinson-White syndrome.

Preferred are cardiac hypertrophy, adult congenital heart disease, aneurysms, angina, angina pectoris, arrhythmias, cardiovascular disease prevention, cardiomyopathies, congestive heart failure, myocardial infarction, pulmonary hypertension, hypertrophic growth, restenosis, stenosis, thrombosis and arteriosclerosis.

A further subject matter of the present invention is the use of the compounds of general formula (I) or (Ia) or (Ib) according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular of the disorders mentioned above.

A further subject matter of the present invention are the compounds according to the invention for use in a method for the treatment and/or prophylaxis of the disorders mentioned above.

A further subject matter of the present invention is the use of the compounds according to the invention in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular the disorders mentioned above.

A further subject matter of the present invention is a method for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular the disorders mentioned above, using an effective amount of the compounds according to the invention.

Another aspect of the present invention relates to pharmaceutical combinations comprising a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention in combination with at least one or more further active ingredients.

As used herein the term “pharmaceutical combination” refers to a combination of at least one compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention as active ingredient together with at least one other active ingredient with or without further ingredients, carrier, diluents and/or solvents.

Another aspect of the present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a compound of general formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) according to the invention in combination with an inert, nontoxic, pharmaceutically suitable adjuvant.

As used herein the term "pharmaceutical composition" refers to a galenic formulation of at least one pharmaceutically active agent together with at least one further ingredient, carrier, diluent and/or solvent.

Another aspect of the present invention relates to the use of the pharmaceutical combinations and/or the pharmaceutical compositions according to the invention for the treatment and/or prophylaxis of disorders, in particular of the disorders mentioned above.

Compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) may be administered as the sole pharmaceutical agent or in combination with one or more additional therapeutic agents where the combination causes no unacceptable adverse effects. This pharmaceutical combination includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains a compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and one or more additional therapeutic agents, as well as administration of the compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and each additional therapeutic agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, a compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and a therapeutic agent may be administered to the patient together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent may be administered in separate dosage formulations.

Where separate dosage formulations are used, the compound of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) and one or more additional therapeutic agents may be administered at essentially the same time (*e.g.*, concurrently) or at separately staggered times (*e.g.*, sequentially).

In particular, the compounds of the present invention may be used in fixed or separate combination with other anti-tumor agents such as alkylating agents, anti-metabolites, plant-derived anti-tumor agents, hormonal therapy agents, topoisomerase inhibitors, camptothecin derivatives, kinase inhibitors, targeted drugs, antibodies, interferons and/or biological response modifiers, anti-angiogenic compounds, and other anti-tumor drugs. In this regard, the following is a non-limiting list of examples of secondary agents that may be used in combination with the compounds of the present invention:

- Alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustard *N*-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, altretamine, apaziquone, brostallicin, bendamustine, carmustine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, mafosfamide, bendamustin, and mitolactol; platinum-coordinated alkylating compounds include, but are not limited to, cisplatin, carboplatin, eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin, and satraplatin;

- Anti-metabolites include, but are not limited to, methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil alone or in combination with leucovorin, tegafur, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, gemcitabine, fludarabin, 5-azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, decitabine, eflornithine, ethynylcytidine, cytosine arabinoside,

hydroxyurea, melphalan, nelarabine, nolatrexed, ocfosfite, disodium premetrexed, pentostatin, pelitrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexate, vidarabine, vincristine, and vinorelbine;

- Hormonal therapy agents include, but are not limited to, exemestane, Lupron, anastrozole, doxercalciferol, fadrozole, formestane, 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors, 17-alpha hydroxylase/17,20 lyase inhibitors such as abiraterone acetate, 5-alpha reductase inhibitors such as finasteride and epristeride, anti-estrogens such as tamoxifen citrate and fulvestrant, Trelstar, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, letrozole, anti-androgens such as bicalutamide, flutamide, mifepristone, nilutamide, Casodex, and anti-progesterones and combinations thereof;

- Plant-derived anti-tumor substances include, *e.g.*, those selected from mitotic inhibitors, for example epothilones such as sagopilone, ixabepilone and epothilone B, vinblastine, vinflunine, docetaxel, and paclitaxel;

- Cytotoxic topoisomerase inhibiting agents include, but are not limited to, aclarubicin, doxorubicin, amonafide, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarin, epimbicin, etoposide, exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, pirambicin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, tafluposide, and combinations thereof;

- Immunologicals include interferons such as interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a and interferon gamma-n1, and other immune enhancing agents such as L19-IL2 and other IL2 derivatives, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab, ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, melanoma vaccine (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleukin, thymalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, and Provenge; Merial melanoma vaccine

- Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses such as survival, growth or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity; such agents include, *e.g.*, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune, and ubenimex;

- Anti-angiogenic compounds include, but are not limited to, acitretin, aflibercept, angiostatin, aplidine, asentar, axitinib, recentin, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtide, combretastatin, DAST, endostatin, fenretinide, halofuginone, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, squalamine, sunitinib, telatinib, thalidomide, ukrain, and vitaxin;

- Antibodies include, but are not limited to, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab, and alemtuzumab;

- VEGF inhibitors such as, *e.g.*, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninate, vatalanib, pazopanib, and ranibizumab; Palladia
- EGFR (HER1) inhibitors such as, *e.g.*, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, and Zactima;
- HER2 inhibitors such as, *e.g.*, lapatinib, tratuzumab, and pertuzumab;
- mTOR inhibitors such as, *e.g.*, temsirolimus, sirolimus/Rapamycin, and everolimus;
- c-Met inhibitors;
- PI3K and AKT inhibitors;
- CDK inhibitors such as roscovitine and flavopiridol;
- Spindle assembly checkpoints inhibitors and targeted anti-mitotic agents such as PLK inhibitors, Aurora inhibitors (*e.g.* Hesperadin), checkpoint kinase inhibitors, and KSP inhibitors;
- HDAC inhibitors such as, *e.g.*, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat, and LBH589;
- HSP90 and HSP70 inhibitors;
- Proteasome inhibitors such as bortezomib and carfilzomib;
- Serine/threonine kinase inhibitors including MEK inhibitors (such as e.g. RDEA 119) and Raf inhibitors such as sorafenib;
- Farnesyl transferase inhibitors such as, *e.g.*, tipifarnib;
- Tyrosine kinase inhibitors including, *e.g.*, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, imatinib mesylate, brivanib alaninate, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, and c-Kit inhibitors; Palladia, masitinib
- Vitamin D receptor agonists;
- Bcl-2 protein inhibitors such as obatoclax, oblimersen sodium, and gossypol;
- Cluster of differentiation 20 receptor antagonists such as, *e.g.*, rituximab;
- Ribonucleotide reductase inhibitors such as, *e.g.*, gemcitabine;

- Tumor necrosis apoptosis inducing ligand receptor 1 agonists such as, *e.g.*, mapatumumab;
- 5-Hydroxytryptamine receptor antagonists such as, *e.g.*, rEV598, xaliprode, palonosetron hydrochloride, granisetron, Zindol, and AB-1001;
- Integrin inhibitors including alpha5-beta1 integrin inhibitors such as, *e.g.*, E7820, JSM 6425, volociximab, and endostatin;
- Androgen receptor antagonists including, *e.g.*, nandrolone decanoate, fluoxymesterone, Android, Prost-aid, andromustine, bicalutamide, flutamide, apo-cyproterone, apo-flutamide, chlormadinone acetate, Androcur, Tabi, cyproterone acetate, and nilutamide;
- Aromatase inhibitors such as, *e.g.*, anastrozole, letrozole, testolactone, exemestane, aminoglutethimide, and formestane;
- Matrix metalloproteinase inhibitors;
- Other anti-cancer agents including, *e.g.*, alitretinoin, ampligen, atrasentan bexarotene, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, fotemustine, ibandronic acid, miltefosine, mitoxantrone, I-asparaginase, procarbazine, dacarbazine, hydroxycarbamide, pegaspargase, pentostatin, tazaroten, velcade, gallium nitrate, canfosfamide, darinaparsin, and tretinoin.

The compounds of the present invention may also be employed in cancer treatment in conjunction with radiation therapy and/or surgical intervention.

In a further embodiment of the present invention the compounds of the present invention may be used in fixed or separate combination with one or more other active ingredients such as:

131I-chTNT, abarelix, abiraterone, aclarubicin, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, altretamine, aminoglutethimide, amrubicin, amsacrine, anastrozole, arglabin, arsenic trioxide, asparaginase, azacitidine, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustine, bevacizumab, bexarotene, bicalutamide, bisantrene, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, cabazitaxel, calcium folinate, calcium levofolinate, capecitabine, carboplatin, carmofur, carmustine, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, cetuximab, chlorambucil, chlormadinone, chlormethine, cisplatin, cladribine, clodronic acid, clofarabine, crisantaspase, cyclophosphamide, cyproterone, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, darbepoetin alfa, dasatinib, daunorubicin, decitabine, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, deslorelin, dibrospidium chloride, docetaxel, doxifluridine, doxorubicin, doxorubicin + estrone, eculizumab, edrecolomab, elliptinium acetate, eltrombopag, endostatin, enocitabine, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, eptaplatin, eribulin, erlotinib, estradiol, estramustine, etoposide, everolimus, exemestane, fadrozole, filgrastim, fludarabine, fluorouracil, flutamide, formestane, fotemustine, fulvestrant, gallium nitrate, ganirelix,

gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab, glutoxim, goserelin, histamine dihydrochloride, histrelin, hydroxycarbamide, I-125 seeds, ibandronic acid, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilone, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozole, leuprorelin, levamisole, lisuride, lobaplatin, lomustine, lonidamine, masoprocol, medroxyprogesterone, megestrol, melphalan, mepitiostane, mercaptopurine, methotrexate, methoxsalen, Methyl aminolevulinate, methyltestosterone, mifamurtide, miltefosine, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomycin, mitotane, mitoxantrone, nedaplatin, nelarabine, nilotinib, nilutamide, nimotuzumab, nimustine, nitracrine, ofatumumab, omeprazole, oprelvekin, oxaliplatin, p53 gene therapy, paclitaxel, palifermin, palladium-103 seed, pamidronic acid, panitumumab, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (methoxy PEG-epoetin beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocine, pentostatin, peplomycin, perfosfamide, picibanil, pirarubicin, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphate, polysaccharide-K, porfimer sodium, pralatrexate, prednimustine, procarbazine, quinagolide, radium-223 chloride, raloxifene, raltitrexed, ranimustine, razoxane, regorafenib, risedronic acid, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxane, sodium glycididazole, sorafenib, streptozocin, sunitinib, talaporfin, tamibarotene, tamoxifen, tasonermin, teceleukin, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomide, temsirolimus, teniposide, testosterone, tetrofosmin, thalidomide, thiotepa, thymalfasin, tioguanine, tocilizumab, topotecan, toremifene, tositumomab, trabectedin, trastuzumab, treosulfan, tretinoin, trilostane, triptorelin, trofosfamide, tryptophan, ubenimex, valrubicin, vandetanib, vapreotide, vemurafenib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine, vorinostat, vorozole, yttrium-90 glass microspheres, zinostatin, zinostatin stimalamer, zoledronic acid, zorubicin.

Generally, the use of cytotoxic and/or cytostatic agents in combination with a compound or composition of the present invention will serve to:

(1) yield better efficacy in reducing the growth of a tumor or even eliminate the tumor as compared to administration of either agent alone,

(2) provide for the administration of lesser amounts of the administered chemotherapeutic agents,

(3) provide for a chemotherapeutic treatment that is well tolerated in the patient with fewer deleterious pharmacological complications than observed with single agent chemotherapies and certain other combined therapies,

(4) provide for treating a broader spectrum of different cancer types in mammals, especially humans,

(5) provide for a higher response rate among treated patients,

(6) provide for a longer survival time among treated patients compared to standard chemotherapy treatments,

(7) provide a longer time for tumor progression, and/or

(8) yield efficacy and tolerability results at least as good as those of the agents used alone, compared to known instances where other cancer agent combinations produce antagonistic effects.

Furthermore, the compounds of formula (**I**) or (**Ia**) or (**Ib**) may be utilized, as such or in compositions, in research and diagnostics, or as analytical reference standards, and the like, which are well known in the art.

The compounds according to the invention can act systemically and/or locally. For this purpose, they can be administered in a suitable way, such as, for example, by the oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival or otic route, or as an implant or stent.

For these administration routes, it is possible to administer the compounds according to the invention in suitable application forms.

Suitable for oral administration are administration forms which work as described in the prior art and deliver the compounds according to the invention rapidly and/or in modified form, which comprise the compounds according to the invention in crystalline and/or amorphous and/or dissolved form, such as, for example, tablets (coated or uncoated, for example tablets provided with enteric coatings or coatings whose dissolution is delayed or which are insoluble and which control the release of the compound according to the invention), tablets which rapidly decompose in the oral cavity, or films/wafers, films/lyophilizates, capsules (for example hard or soft gelatin capsules), sugar-coated tablets, granules, pellets, powders, emulsions, suspensions, aerosols or solutions.

Parenteral administration can take place with avoidance of an absorption step (for example intravenously, intraarterially, intracardially, intraspinally or intralumbally) or with inclusion of absorption (for example intramuscularly, subcutaneously, intracutaneously, percutaneously or intraperitoneally). Administration forms suitable for parenteral administration are, inter alia, preparations for injection and infusion in the form of solutions, suspensions, emulsions, lyophilizates or sterile powders.

Examples suitable for the other administration routes are pharmaceutical forms for inhalation (inter alia powder inhalers, nebulizers), nasal drops/solutions/sprays; tablets to be administered lingually, sublingually or buccally, films/wafers or capsules, suppositories, preparations for the eyes or ears, vaginal capsules, aqueous suspensions (lotions, shaking mixtures), lipophilic suspensions, ointments, creams, transdermal therapeutic systems (such as plasters, for example), milk, pastes, foams, dusting powders, implants or stents.

The compounds according to the invention can be converted into the stated administration forms. This can take place in a manner known per se by mixing with inert, nontoxic, pharmaceutically suitable adjuvants. These adjuvants include, inter alia, carriers (for example microcrystalline cellulose, lactose,

mannitol), solvents (for example liquid polyethylene glycols), emulsifiers and dispersants or wetting agents (for example sodium dodecyl sulphate, polyoxysorbitan oleate), binders (for example polyvinylpyrrolidone), synthetic and natural polymers (for example albumin), stabilizers (for example antioxidants, such as, for example, ascorbic acid), colorants (for example inorganic pigments, such as, for example, iron oxides) and flavour- and/or odour-masking agents.

The present invention furthermore provides medicaments comprising at least one compound according to the invention, usually together with one or more inert, nontoxic, pharmaceutically suitable adjuvants, and their use for the purposes mentioned above.

When the compounds of the present invention are administered as pharmaceuticals, to humans or animals, they can be given per se or as a pharmaceutical composition containing, for example, 0.1% to 99,5% (more preferably 0.5% to 90%) of active ingredient in combination with one or more inert, nontoxic, pharmaceutically suitable adjuvants.

Regardless of the route of administration selected, the compounds of the invention of general formula (I) or (Ia) and/or the pharmaceutical composition of the present invention are formulated into pharmaceutically acceptable dosage forms by conventional methods known to those of skill in the art.

Actual dosage levels and time course of administration of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient without being toxic to the patient.

Materials and Methods:

The percentage data in the following tests and examples are percentages by weight unless otherwise indicated; parts are parts by weight. Solvent ratios, dilution ratios and concentration data of liquid/liquid solutions are in each case based on volume.

Examples were tested in selected biological assays one or more times. When tested more than once, data are reported as either average values or as median values, wherein

- the average value, also referred to as the arithmetic mean value, represents the sum of the values obtained divided by the number of times tested, and
- the median value represents the middle number of the group of values when ranked in ascending or descending order. If the number of values in the data set is odd, the median is the middle value. If the number of values in the data set is even, the median is the arithmetic mean of the two middle values.

•Examples were synthesized one or more times. When synthesized more than once, data from biological assays represent average values or median values calculated utilizing data sets obtained from testing of one or more synthetic batch.

The in vitro pharmacological and physico-chemical properties of the compounds can be determined according to the following assays and methods.

1. CDK9/CycT1 kinase assay:

CDK9/CycT1 -inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the CDK9/CycT1 TR-FRET assay as described in the following paragraphs:

Recombinant full-length His-tagged human CDK9 and CycT1, expressed in insect cells and purified by Ni-NTA affinity chromatography, were purchased from Invitrogen (Cat. No PV4131). As substrate for the kinase reaction biotinylated peptide biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. form the company JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

For the assay 50 nl of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µl of a solution of CDK9/CycT1 in aqueous assay buffer [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1.0 mM dithiothreitol, 0.1 mM sodium ortho-vanadate, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µl of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 10 µM) and substrate (1.67 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 1 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of CDK9/CycT1 was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 1 µg/mL. The reaction was stopped by the addition of 5 µl of a solution of TR-FRET detection reagents (0.2 µM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-RB(pSer807/pSer811)-antibody from BD Pharmingen [# 558389] and 1.2 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a HTRF reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 %

inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC50 values were calculated by a 4 parameter fit.

2. CDK2/CycE kinase assay:

CDK2/CycE -inhibitory activity of compounds of the present invention was quantified employing the CDK2/CycE TR-FRET assay as described in the following paragraphs:

Recombinant fusion proteins of GST and human CDK2 and of GST and human CycE, expressed in insect cells (Sf9) and purified by Glutathion-Sepharose affinity chromatography, were purchased from ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). As substrate for the kinase reaction biotinylated peptide biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminus in amid form) was used which can be purchased e.g. form the company JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

For the assay 50 nl of a 100fold concentrated solution of the test compound in DMSO was pipetted into a black low volume 384well microtiter plate (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), 2 µl of a solution of CDK2/CycE in aqueous assay buffer [50 mM Tris/HCl pH 8.0, 10 mM $MgCl_2$, 1.0 mM dithiothreitol, 0.1 mM sodium ortho-vanadate, 0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] were added and the mixture was incubated for 15 min at 22°C to allow pre-binding of the test compounds to the enzyme before the start of the kinase reaction. Then the kinase reaction was started by the addition of 3 µl of a solution of adenosine-tri-phosphate (ATP, 16.7 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 10 µM) and substrate (1.25 µM => final conc. in the 5 µl assay volume is 0.75 µM) in assay buffer and the resulting mixture was incubated for a reaction time of 25 min at 22°C. The concentration of CDK2/CycE was adjusted depending of the activity of the enzyme lot and was chosen appropriate to have the assay in the linear range, typical concentrations were in the range of 130 ng/mL. The reaction was stopped by the addition of 5 µl of a solution of TR-FRET detection reagents (0.2 µM streptavidine-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] and 1 nM anti-RB(pSer807/pSer811)-antibody from BD Pharmingen [# 558389] and 1.2 nM LANCE EU-W1024 labeled anti-mouse IgG antibody [Perkin-Elmer, product no. AD0077]) in an aqueous EDTA-solution (100 mM EDTA, 0.2 % (w/v) bovine serum albumin in 100 mM HEPES/NaOH pH 7.0).

The resulting mixture was incubated 1 h at 22°C to allow the formation of complex between the phosphorylated biotinylated peptide and the detection reagents. Subsequently the amount of phosphorylated substrate was evaluated by measurement of the resonance energy transfer from the Eu-chelate to the streptavidine-XL. Therefore, the fluorescence emissions at 620 nm and 665 nm after excitation at 350 nm was measured in a TR-FRET reader, e.g. a Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) or a Viewlux (Perkin-Elmer). The ratio of the emissions at 665 nm and at 622 nm was taken as the measure for the amount of phosphorylated substrate. The data were normalised (enzyme

reaction without inhibitor = 0 % inhibition, all other assay components but no enzyme = 100 % inhibition). Usually the test compounds were tested on the same microtiterplate in 11 different concentrations in the range of 20 µM to 0.1 nM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.51 µM, 0.15 µM, 44 nM, 13 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.33 nM and 0.1 nM, the dilution series prepared separately before the assay on the level of the 100fold concentrated solutions in DMSO by serial 1:3.4 dilutions) in duplicate values for each concentration and IC50 values were calculated by a 4 parameter fit.

3. Proliferation Assay:

Cultivated tumour cells (NCI-H460, human non-small cell lung carcinoma cells, ATCC HTB-177; DU145, hormone-independent human prostate carcinoma cells, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, multidrug-resistant human cervical carcinoma cells, EPO-GmbH, Berlin; HeLa human cervical tumour cells, ATCC CCL-2; Caco-2 human colorectal carcinoma, ATCC HTB-37; B16F10 mouse melanoma cells, ATCC CRL-6475) were plated at a density of 5000 cells/well (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 cells/well (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), 1500 cells/well (Caco-2), or 1000 cells/well (B16F10) in a 96-well multititer plate in 200 µL of their respective growth medium supplemented 10% fetal calf serum. After 24 hours, the cells of one plate (zero-point plate) were stained with crystal violet (see below), while the medium of the other plates was replaced by fresh culture medium (200 µL), to which the test substances were added in various concentrations (0 µM, as well as in the range of 0.001-10 µM; the final concentration of the solvent dimethyl sulfoxide was 0.5%). The cells were incubated for 4 days in the presence of test substances. Cell proliferation was determined by staining the cells with crystal violet: the cells were fixed by adding 20 µL/measuring point of an 11% glutaric aldehyde solution for 15 minutes at room temperature. After three washing cycles of the fixed cells with water, the plates were dried at room temperature. The cells were stained by adding 100 µL/measuring point of a 0.1% crystal violet solution (pH 3.0). After three washing cycles of the stained cells with water, the plates were dried at room temperature. The dye was dissolved by adding 100 µL/measuring point of a 10% acetic acid solution. The absorbance was determined by photometry at a wavelength of 595 nm. The change of cell number, in percent, was calculated by normalization of the measured values to the absorbance values of the zero-point plate (=0%) and the absorbance of the untreated (0 µM) cells (=100%). The IC50 values were determined by means of a 4 parameter fit.

4. Equilibrium Shake Flask Solubility Assay:

The thermodynamic solubility of compounds in water was determined by an equilibrium shake flask method (see for example: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, **2008**). A saturated solution of the drug was prepared and the solution was mixed for 24 h to ensure that equilibrium was reached. The solution was centrifuged to remove the insoluble fraction and the concentration of the compound in solution was determined using a standard calibration curve.

To prepare the sample, 2 mg solid compound was weighed in a 4 mL glass vial. 1 mL phosphate buffer pH 6.5 was added. The suspension was stirred for 24 hrs at room temperature. The solution was centrifuged afterwards. To prepare the sample for the standard calibration, 2 mg solid sample was dissolved in 30 mL acetonitrile. After sonification the solution was diluted with water to 50 mL.. Sample and standards were quantified by HPLC with UV-detection. For each sample two injection volumes (5 and 50 µl) in triplicates were made. Three injection volumes (5 µl, 10 µl and 20 µl) were made for the standard.

Chromatographic conditions:

HPLC column:	Xterra MS C18 2.5 µm 4.6 x 30 mm
Injection volume:	Sample: 3x5µl and 3x50µl
	Standard: 5µl, 10µl, 20µl
Flow:	1.5mL/min
Mobile phase:	acidic gradient:
	A: Water / 0.01% TFA
	B: Acetonitrile / 0.01% TFA
	0 min → 95%A 5%B
	0-3 min → 35%A 65%B, linear gradient
	3-5 min → 35%A 65%B, isocratic
	5-6 min → 95%A 5%B, isocratic
UV detector:	wavelength near the absorption maximum (between 200 and 400nm)

The areas of sample- and standard injections as well as the calculation of the solubility value (in mg/l) were determined by using HPLC software (Waters Empower 2 FR).

5. Carbonic anhydrase Assay

The principle of the assay is based on the hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by carbonic anhydrases (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), with subsequent photometric determination of the dye product 4-nitrophenolate at 400 nm by means of a 96-channel spectral photometer.

2 microL of the test compounds, dissolved in DMSO (100-fold final concentration), in a concentration range of 0.03-10 micromol/L (final), was pipetted as quadruplicates into the wells of a 96-hole microtiter plate. Wells that contained the solvent without test compounds were used as reference values (1. Wells without carbonic anhydrase for correction of the non-enzymatic hydrolysis of the substrate, and 2. Wells with carbonic anhydrase for determining the activity of the non-inhibited enzyme).

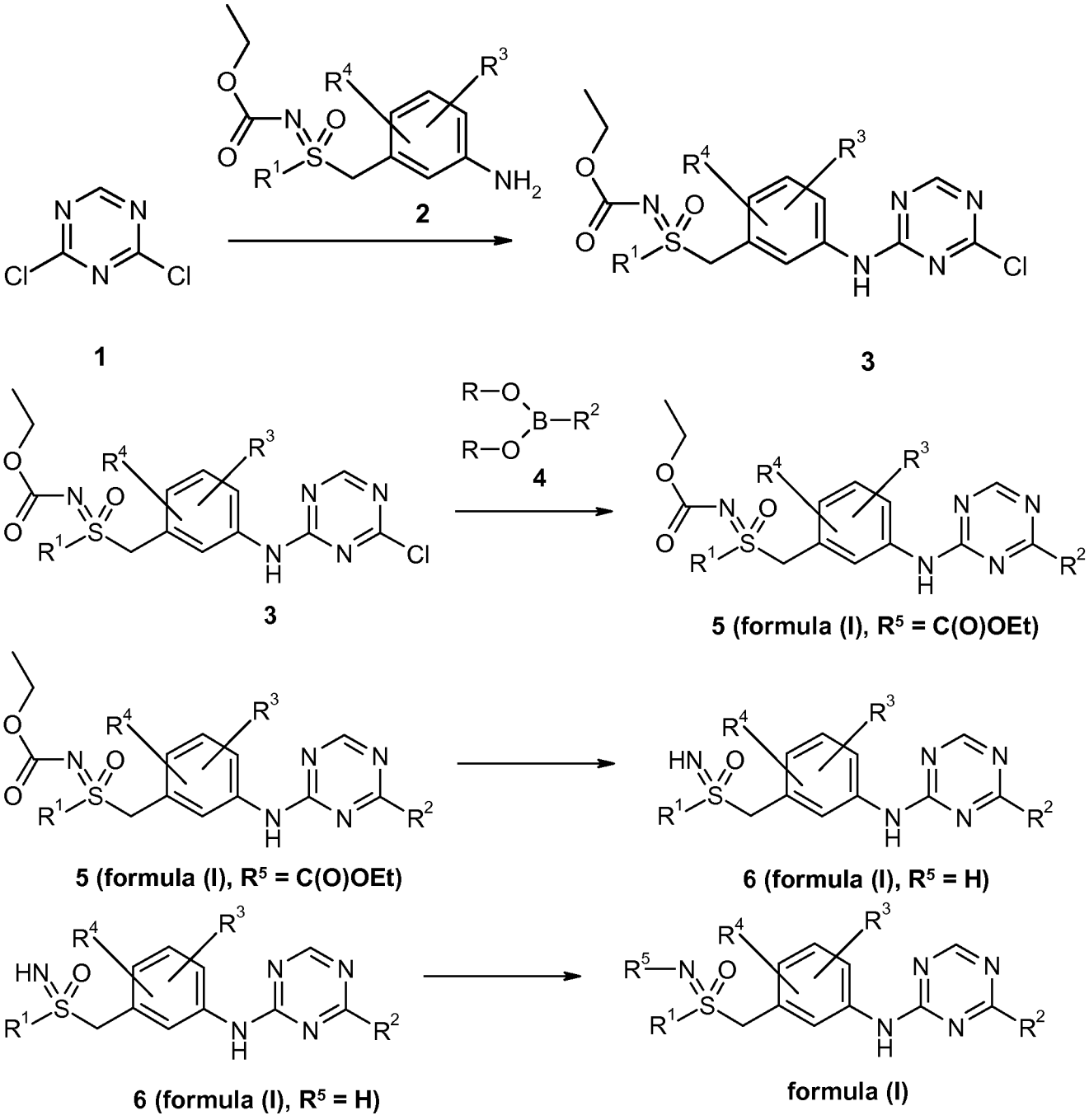
188 microL of assay buffer (10 millimol/L of Tris/HCl, pH 7.4, 80 millimol/L of NaCl), with or without 3 units/well of carbonic anhydrase-1 [= human carbonic anhydrase-1 (Sigma, #C4396)] in order to determine carbonic anhydrase-1 inhibition or 3 units/well of carbonic anhydrase-2 [= human carbonic anhydrase-2 (Sigma, #C6165)] for measuring carbonic anhydrase-2 inhibition, was pipetted into the wells of the microtiter plate. The enzymatic reaction was started by the addition of 10 microL of the substrate solution (1 millimol/L of 4-nitrophenyl acetate (Fluka #4602), dissolved in anhydrous acetonitrile (final substrate concentration: 50 micromol/L). The plate was incubated at room temperature for 15 minutes. Absorption was measured by photometry at a wavelength of 400 nm. The enzyme inhibition was calculated after the measured values were normalized to the absorption of the reactions in the wells without enzyme (=100% inhibition) and to the absorption of reactions in the wells with non-inhibited enzyme (=0% inhibition). IC50 values were determined by means of a 4 parameter fit.

Preparative Examples

Syntheses of compounds

The syntheses of the inventive disubstituted triazines according to the present invention is preferably carried out according to one of the general synthetic sequences, shown in schemes 1, 2, 3 or 4 below:

Scheme 1:



Scheme 1

In the first step 2,4-dichloro-1,3,5-triazine (**1**) is reacted with suitable anilines (**2**) to give the corresponding 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines (**3**). The reaction is carried out with one equivalent of the aniline (**2**) in an inert solvent like DMF, THF, DME, dioxane or an alcohol like isopropanol, or mixtures of such solvents. Preferably, the reaction is carried out at a temperature below 0°C in such a way that the reaction mixture is kept homogenous. Preferred conditions use an additional base like triethylamine or N,N-diisopropylethylamine.

In the second step the intermediate 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine (**3**) is reacted with a boronic acid derivative R^2-$B(OR)_2$ (**4**) to give compounds of formula (**5**). The boronic acid derivative (**4**) may be a boronic acid (R = –H) or an ester of the boronic acid, e.g. its isopropyl ester (R = $–CH(CH_3)_2$), preferably an ester derived from pinacol in which the boronic acid intermediate forms a 2-aryl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (R-R = $–C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$–).

The coupling reaction is catalyzed by Pd catalysts, e.g. by Pd(0) catalysts like tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$], or by Pd(II) catalysts like dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], palladium(II) acetate and triphenylphosphine or by [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride [Pd(dppf)Cl2].

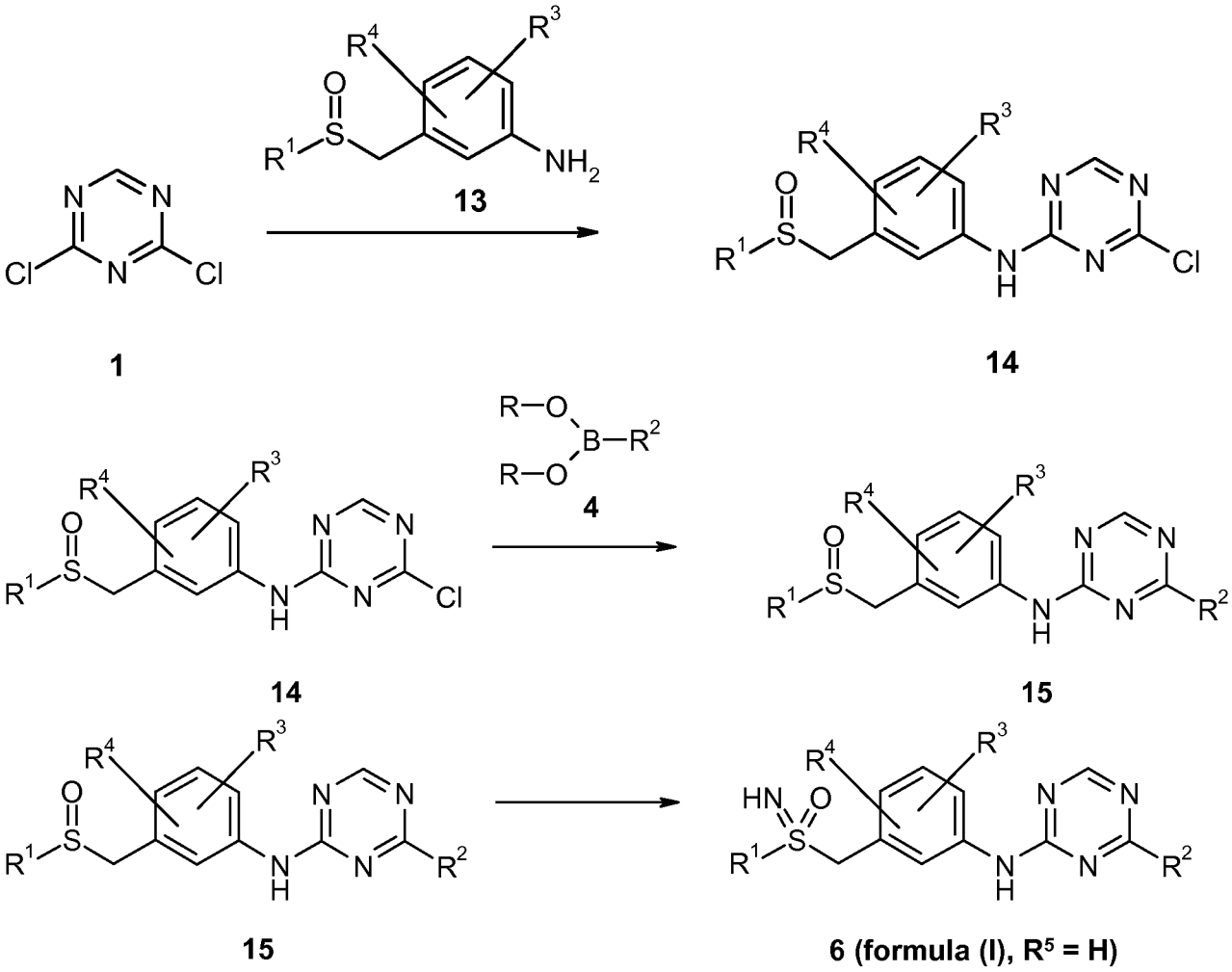
The reaction is preferably carried out in a mixture of a solvent like 1,2-dimethoxyethane, dioxane, DMF, DME, THF or isopropanol with water and in the presence of a base like aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bicarbonate or potassium phosphate.

Deprotection of compounds of formula (5) gives the corresponding N-unprotected sulfoximines of formula (6). The deprotection is preferably carried out with sodium ethanolate in ethanol at 60°C.

N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) may be reacted to to give N-functionalized derivatives of formula (**I**).

Scheme 2

Another synthesis route to N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) is shown in Scheme 2.



Scheme 2

In the first step 2,4-dichloro-1,3,5-triazine (1) is reacted with suitable anilines of formula (13) to give the corresponding 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines of formula (14). The reaction is carried out with one equivalent of the aniline (13) in an inert solvent like DMF, THF, DME, dioxane or an alcohol like isopropanol, or mixtures of such solvents. Preferably, the reaction is carried out at a temperature below 0°C in such a way that the reaction mixture is kept homogenous. Preferred conditions use an additional base like triethylamine or N,N-diisopropylethylamine.

In the second step the intermediate 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine of formula (**14**) is reacted with a boronic acid derivative R^2-B(OR)$_2$ (**4**) to give compounds of formula (**15**). The boronic acid derivative (**4**) may be a boronic acid (R = –H) or an ester of the boronic acid, e.g. its isopropyl ester (R = –CH(CH$_3$)$_2$), preferably an ester derived from pinacol in which the boronic acid intermediate forms a 2-aryl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (R-R = –C(CH$_3$)$_2$-C(CH$_3$)$_2$–).

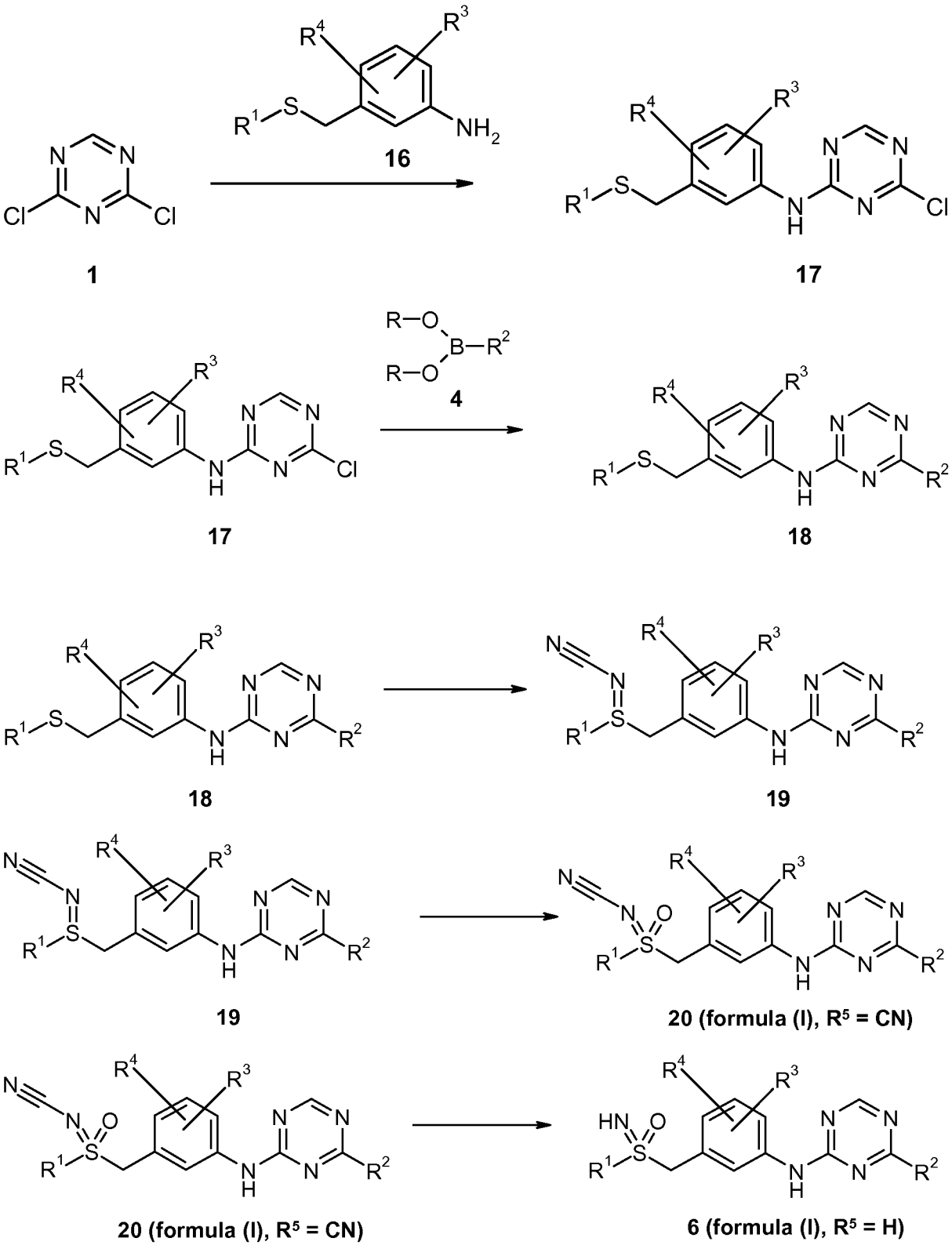
The coupling reaction is catalyzed by Pd catalysts, e.g. by Pd(0) catalysts like tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$], or by Pd(II) catalysts like dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], palladium(II) acetate and triphenylphosphine or by [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride [$Pd(dppf)Cl_2$].

The reaction is preferably carried out in a mixture of a solvent like 1,2-dimethoxyethane, dioxane, DMF, DME, THF, or isopropanol with water and in the presence of a base like aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bicarbonate or potassium phosphate.

Finally, the compound of formula (**15**) is reacted with sodium azide in trichloromethane and sulfuric acid at 45°C to give the N-unprotected sulfoximine of formula (**6**) (see for example: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. **1952**, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. **1971**, 83, 83).

Scheme 3

Another synthesis route to N-cyanosulfoximines of formula (**20**), which can also be converted to unprotected sulfoximines of formula (**6**), is shown in Scheme 3.



Scheme 3

In the first step 2,4-dichloro-1,3,5-triazine (**1**) is reacted with suitable anilines of formula (**16**) to give the corresponding 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amines of formula (**17**). The reaction is carried out with

one equivalent of the aniline of formula (**2**) in an inert solvent like DMF, THF, DME, dioxane or an alcohol like isopropanol, or mixtures of such solvents. Preferably, the reaction is carried out at a temperature below 0°C in such a way that the reaction mixture is kept homogenous. Preferred conditions use an additional base like triethylamine or N,N-diisopropylethylamine.

In the second step the intermediate 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine of formula (**17**) is reacted with a boronic acid derivative R^2-$B(OR)_2$ (**4**) to give compounds of formula (**18**). The boronic acid derivative (**4**) may be a boronic acid (R = –H) or an ester of the boronic acid, e.g. its isopropyl ester (R = $–CH(CH_3)_2$), preferably an ester derived from pinacol in which the boronic acid intermediate forms a 2-aryl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (R-R = –C(CH3)2-C(CH3)2–).

The coupling reaction is catalyzed by Pd catalysts, e.g. by Pd(0) catalysts like tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$], or by Pd(II) catalysts like dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], palladium(II) acetate and triphenylphosphine or by [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride [$Pd(dppf)Cl_2$].

The reaction is preferably carried out in a mixture of a solvent like 1,2-dimethoxyethane, dioxane, DMF, DME, THF, or isopropanol with water and in the presence of a base like aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bicarbonate or potassium phosphate.

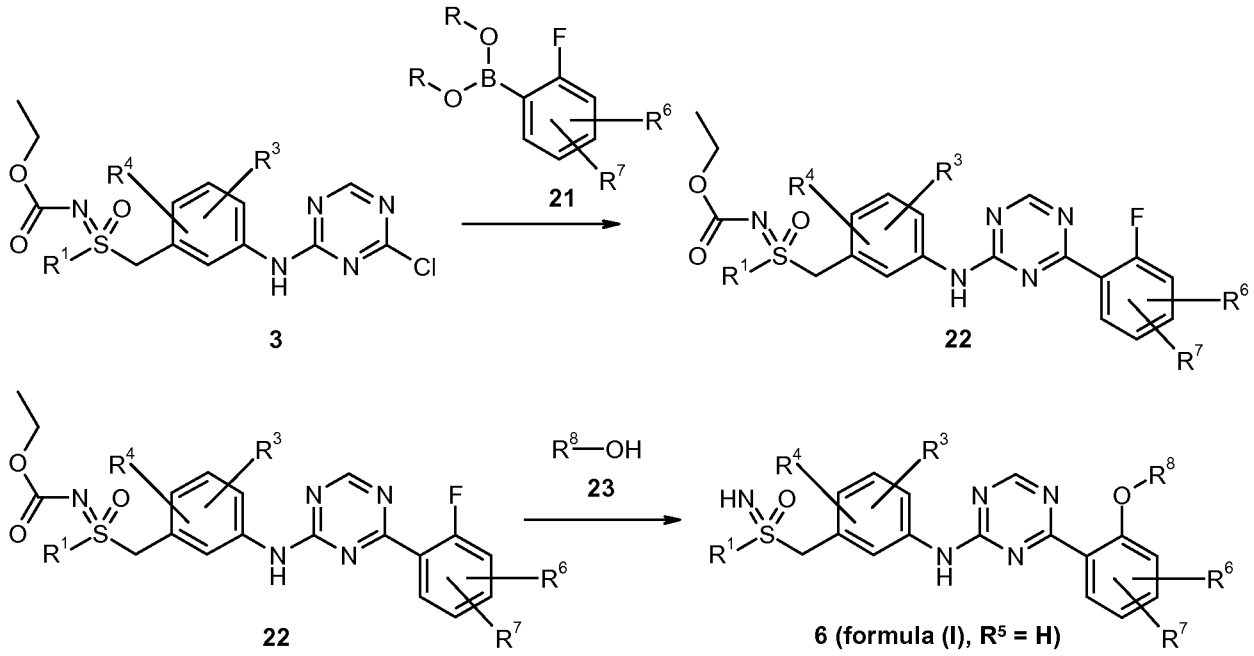
In the next step, the sulfide of formula (**18**) is reacted with cyanogen amine as a nitrogen source to give the corresponding N-cyanosulfilimine of formula (**19**). Preferably, the reaction is carried out using NBS and potassium *tert*-butoxide in methanol at room temperature (see for example: a) C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9, 3809). Even more preferred is the use of iodobenzenediacetate in DCM at room temperature (see for example: a) J.M. Babcock, US 2009/0023782).

Finally, N-cyanosulfilimine of formula (**19**) is oxidized to the corresponding N-cyanosulfoximine of formula (**20**). The reaction is prefably carried out using mCPBA and potassium carbonate in ethanol at room temperature (see for example: a) C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9, 3809). Even more preferred is the use of potassium permanganate in acetone at 50°C (see for example: a) C. Bolm et al, Adv. Synth. Catal. **2010**, 352, 309).

The N-cyano group of compound (**20**) is cleaved upon treatment with TFAA affording the corresponding N-trifluoroacetylsulfoximine which is converted into the NH-free sulfoximine of formula (**6**) by methanolysis of the trifluoroacetyl moiety (see for example: C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9(19), 3809).

Scheme 4:

Another synthesis route to N-unprotected sulfoximines of formula (**6**) is shown in Scheme 4.



Scheme 4

In the first step the intermediate 4-chloro-N-phenyl-1,3,5-triazin-2-amine (**3**) is reacted with a suitable ortho-fluorine boronic acid derivative of formula (**21**) to give a compound of formula (**22**). The boronic acid derivative of formula (**21**) may be a boronic acid (R = –H) or an ester of the boronic acid, e.g. its isopropyl ester (R = $–CH(CH_3)_2$), or an ester derived from pinacol in which the boronic acid intermediate forms a 2-aryl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (R-R = $–C(CH_3)_2-C(CH_3)_2–$).

The coupling reaction is catalyzed by Pd catalysts, e.g. by Pd(0) catalysts like tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$], tris(dibenzylideneacetone)di-palladium(0) [$Pd_2(dba)_3$], or by Pd(II) catalysts like dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], palladium(II) acetate and triphenylphosphine or by [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride [$Pd(dppf)Cl_2$].

The reaction is preferably carried out in a mixture of a solvent like 1,2-dimethoxyethane, dioxane, DMF, DME, THF, or isopropanol with water and in the presence of a base like aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bicarbonate or potassium phosphate.

In the second step the ortho-flourine of the substituent in 4-position of the compound of formula (**22**) is replaced by a suitable alkoxy group.-OR^8. The reaction is prefably carried out by adding at least two equivalents of sodium hydride to a solution of compound (**22**) in alkohol (**23**) to give the desired N-unprotected sulfoximines of formula (**6**). The reactions are run at a temperature of 60°C or in the temperature range between 50°C and 70°C .

Preparation of compounds:

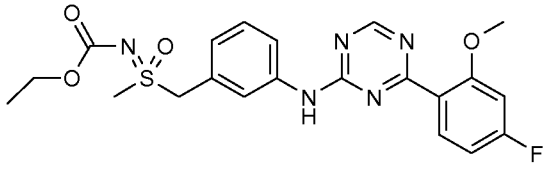
Abbreviations used in the description of the chemistry and in the Examples that follow are:

$CDCl_3$ (deuterated chloroform); cHex (cyclohexane); DCM (dichloromethane); DIPEA (di-iso-propylethylamine); DME (1,2-dimethoxyethane), DMF (dimethylformamide); DMSO (dimethyl sulfoxide); eq (equivalent); ES (electrospray); EtOAc (ethyl acetate); EtOH (ethanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (meta-chloroperoxybenzoic acid), MeOH (methanol); MS (mass spectrometry); NBS (N-bromosuccinimide), NMR (nuclear magnetic resonance); $Pd(dppf)Cl_2$ ([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro palladium(II) complex with dichloromethane); iPrOH (iso-propanol); RT (room temperature); sat. aq. (saturated aqueous); SiO_2 (silica gel); TFA (trifluoroacetic acid); TFAA (trifluoroacetic anhydride), THF (tetrahydrofuran).

The IUPAC names of the examples were generated using the program ´ACD/Name batch version 12.01 from ACD LABS.

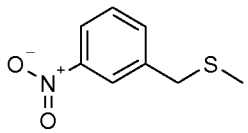
Example 1:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



Preparation of Intermediate 1.1:

1-[(Methylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene

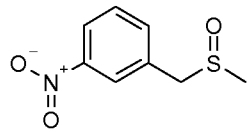


Sodium methanethiolate (13.5 g; 192 mmol) was added in two portions to a stirred solution of 1-(chloro-methyl)-3-nitrobenzene (30.0 g; 175 mmol; Aldrich) in ethanol (360 mL) at -15°C. The cold bath was removed and the batch was stirred at room temperature for 3 hours. The batch was diluted with brine and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were washed with water, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to give the desired product (32.2 g) that was used without further purification.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.18 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1.2:

(rac)-1-[(Methylsulfinyl)methyl]-3-nitrobenzene

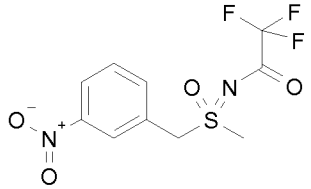


Iron(III)chloride (0.55 g; 3.4 mmol) was added to a solution of 1-[(methylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene (21.6 g; 117.9 mmol) in acetonitrile (280 mL) and the batch was stirred at room temperature for 10 minutes. Periodic acid (28.8 g; 126.1 mmol) was added under stirring in one portion and the temperature was kept below 30°C by cooling. The batch was stirred at room temperature for 90 minutes before it was added to a stirred solution of sodium thiosulfate pentahydrate (163 g; 660 mmol) in ice water (1500 mL). The batch was saturated with solid sodium chloride and extracted with THF (2x). The combined organic phases were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / ethanol 95:5) to give the desired product (16.6 g; 83.1 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.21 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 2.53 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1.3:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[methyl(3-nitrobenzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide

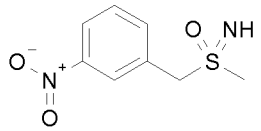


To a suspension of (rac)-1-[(methylsulfinyl)methyl]-3-nitrobenzene (16.6 g; 83.1 mmol), trifluoroacetamide (18.8 g; 166.1 mmol), magnesium oxide (13.4 g; 332.3 mmol) and rhodium(II)-acetat dimer (1.7 g; 8.3 mmol) in DCM (2290 mL) was added iodobenzene diacetate (40.1 g; 124.6 mmol) at room temperature. The batch was stirred for 16 hours at room temperature, filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / ethanol 97:3) to give the desired product (25.6 g; 82.4 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.36 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 3.28 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 1.4:

(rac)-1-[(S-Methylsulfonimidoyl)methyl]-3-nitrobenzene



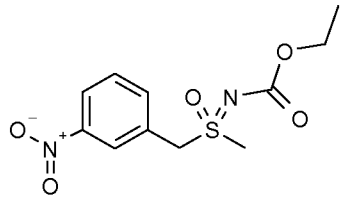
Potassium carbonate (56.9 g; 411.8 mmol) was added to a solution of (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[methyl(3-nitrobenzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide (25.6 g; 82.4 mmol) in methanol (1768 mL) at room

temperature. The batch was stirred for 1 hour at room temperature before it was diluted with ethyl acetate and brine. After extraction with ethyl acetate (2x) the combined organic phases were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to give the desired product (13.9 g; 65.1 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.29 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.66 (br, 1H).

Preparation of Intermediate 1.5:

(rac)-Ethyl [methyl(3-nitrobenzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

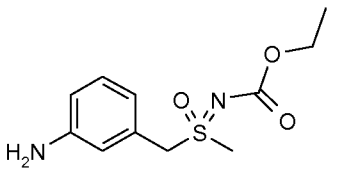


Ethyl chlorocarbonate (8.1 mL; 84.6 mmol) was added dropwise to a stirred solution of (rac)-1-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-3-nitrobenzene (13.9 g; 65.1 mmol) in pyridine (615 mL) at 0°C. The batch was slowly warmed to room temperature. After 24 hours the batch was concentrated and the residue was dissolved in ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated to give the desired product (19.7 g) that was used without further purification.

^{1}H NMR (400MHz, d_6- $CDCl_3$, 300K) δ = 8.30 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 1.6:

(rac)-Ethyl [(3-aminobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

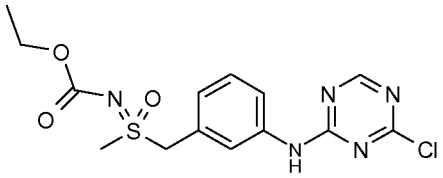


Titanium(III)chloride solution (about 15% in about 10% hydrochloric acid, 118 mL; Merck Schuchardt OHG) was added to a stirred solution of (rac)-ethyl [methyl(3-nitrobenzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (5.0 g; 17.5 mmol) in THF (220 mL) at room temperature. The batch was stirred for 18 hours. By adding 2N sodium hydroxide solution the pH value of the reaction mixture, that was cooled with an ice bath, was raised to 8. The batch was saturated with solid sodium chloride and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated to give the desired product (4.2 g) that was used without further purification.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 7.00 (m, 1H), 6.53 (m, 3H), 5.18 (br, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 3H). 1.13 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 1.7:

(rac)-Ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate :



DIPEA (3.1 mL; 17.8 mmol) was added to a stirred solution of 2,4-dichloro-1,3,5-triazine (1.34 g; 8.9 mmol) in THF / i-PrOH (1:1; 18 mL) at -40°C. Then a solution of (rac)-ethyl [(3-aminobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (2.29 g; 8.9 mmol) in THF / i-PrOH (1:1; 9 mL) was added at this temperature. Under stirring the temperature of the reaction mixture was slowly raised over 3 hours to 0°C. The batch was concentrated to give the crude product (4.9 g) that was used without further purification.

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A1 = H_2O + 0.1% HCOOH
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp
Retention:	0.88 min
MS(ES+):	m/z = 370 [M+H]

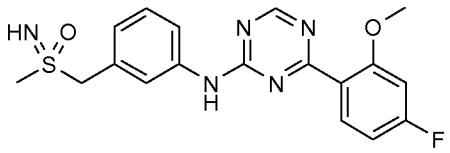
Preparation of end product:

A batch with crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (400 mg), (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (276 mg; 1.62 mmol; Aldrich) and tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (187 mg; 0.16 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (5.0 mL) and 2M solution of potassium carbonate (1.1 mL) was degassed using argon. The batch was stirred under argon for 80 minutes at 100°C. After cooling the batch was diluted with ethyl acetate and washed with brine. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / ethanol 95:5) to give the desired product (178 mg; 0.39 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



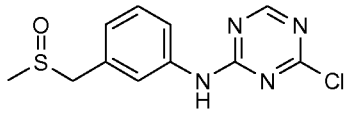
A freshly prepared 1.5M solution of sodium ethanolate in ethanol (2.9 mL; 4.35 mmol) was added under argon to a solution of (rac)-ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (500 mg; 1.09 mmol) in ethanol (18.5 mL). The batch was stirred at 60°C for 2 hours. Further 1.5M solution of sodium ethanolate in ethanol (2.9 mL; 4.35 mmol) was added and the batch was stirred for additional 5 hours at 60°C. After cooling the batch was diluted with brine and extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / ethanol 9:1) to give the desired product (378 mg; 0.98 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

Alternative preparation of Example 2 ((rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methyl-sulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine):

Preparation of Intermediate 2.1:

(rac)-4-Chloro-N-{3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

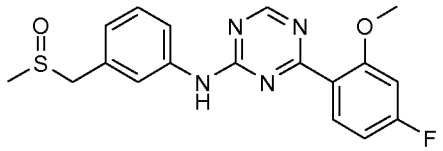


Intermediate 2.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using (rac)-3-[(methylsulfinyl)methyl]aniline (UkrOrgSynthesis Ltd.).

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A2 = H_2O + 0.2% NH_3
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperature:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Retention	1.13 min
MS(ES-):	m/z = 283 [M+H]

Preparation of Intermediate 2.2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Intermediate 2.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-4-chloro-N-{3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.95 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

Preparation of end product

Concentrated sulfuric acid (2.5 mL) was added dropwise to a stirred batch of sodium azide (0.61 g; 9.4 mmol) and ((rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (1.75 g; 4.7 mmol) in trichloromethane (8.0 mL) at 0°C. The batch was stirred for 18 hours at 45°C. While cooling in an ice bath the batch was cautiously diluted with ice water. The batch was further diluted with saturated sodium chloride solution and THF before solid sodium bicarbonate was added under stirring to neutralize the acid. The batch was extracted with THF (3x). The combined organic phases were washed with saturated sodium chloride solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give the desired product (1.79 g; 4.6 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

Example 3 and 4:

(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (enantiomer 1) and (+)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (enantiomer 2)

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (see example 2) was sepeparated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x20 mm		
Solvent:	Hexane / Ethanol 60:40 + 0.1% Diethylamine		
Flow:	40 mL/min		
Solution:	2600 mg / 44 mL EtOH/DMSO 2:1		
Injektion:	55 x 0.8 mL		
Temperature:	RT		
Detection:	UV 254 nm		
	Retention time in min	purity in %	Optical rotation index
Example 3 Enantiomer 1	13.4 – 15.6	98.3	-5.2° +/- 0.31° (c = 1.0000 g/ 100 mL $CHCl_3$) 20°C or 17.9° +/- 0.48° (c = 1.0000 g/ 100 mL DMSO) 20°C
Example 4 Enantiomer 2	15.6 – 17.8	95.5	2.3° +/- 0.06° (c = 1.0000 g/ 100 mL $CHCl_3$) 20°C or -14.0° +/- 0.40° (c = 1.0000 g/ 100 mL DMSO) 20°C

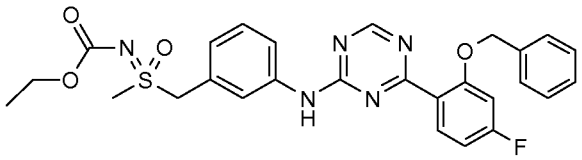
Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

Due to its negative optical rotation index in chloroform Enantiomer 1 is also referred to as (-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine. Enantiomer 2 is also referred to as (+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine.

Example 5:

(rac)-Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate



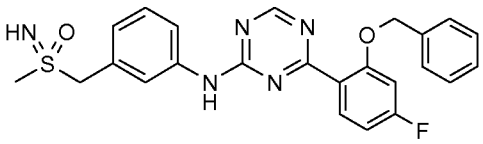
Example 5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl[{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and [2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 6:

(rac)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 6 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl{[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate. The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (s, 1H).

Example 7 and 8:

(-)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (enantiomer 1) and (+)-4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (enantiomer 2)

(rac)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was sepeparated into the enantiomers by preparative HPLC.

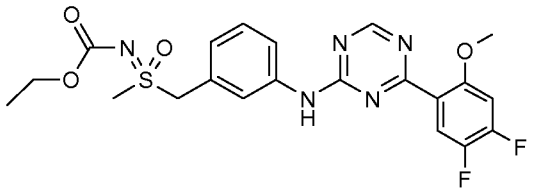
System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm		
Solvent:	Hexane / Ethanol 50:50 + 0.1% Diethylamine		
Flow:	30 mL/min		
Solution:	52 mg / 1.5 mL EtOH/MeOH 1:1		
Injektion:	2 x 0.75 mL		
Temperature:	RT		
Detection:	UV 254 nm		
	Retention time in min	purity in %	Optical rotation index
Example 7 Enantiomer 1	12.0 – 13.5	> 99.9	-7.1° +/- 0.11° (c = 1.0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C
Example 8 Enantiomer 2	13.5 – 15.3	98.2	3.5° +/- 0.08° (c = 1.0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (s, 1H).

Example 9:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

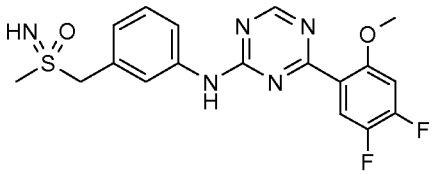


Example 9 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Example 10:

(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

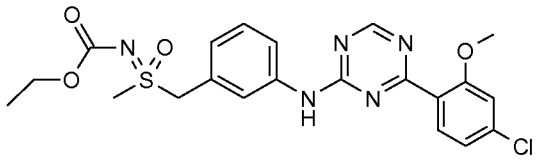


Example 10 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B
Flow:	50 mL/min
Solution:	48 mg / 2 mL DMSO
Injektion:	2 x 1 mL
Temperature:	RT
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention	7.57 - 8.00 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Example 11:
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

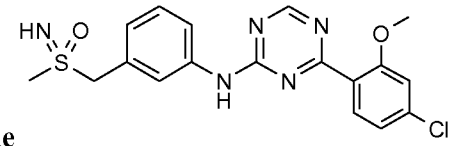


Example 11 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate and (4-chloro-2-methoxyphenyl)boronic acid (ABCR GmbH & Co. KG). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (br, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 12:
(rac)-4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 12 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). 2.39 (br, 1H).

Example 13 and 14:

Enantiomers of 4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

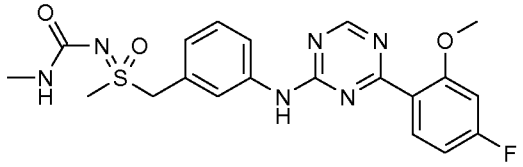
System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC	
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x20 mm	
Solvent:	Ethanol / Methanol 65:35 +0,1% DEA	
Flow:	12 mL/min	
Solution:	34 mg / 1,5 mL MeOH/DMSO 2:1	
Injektion:	5 x 0,3 mL	
Temperature:	RT	
Detection:	MWD 254 nm	
	Retention time in min	purity in %
Example 13 Enantiomer 1	7,8 – 8,4	> 99.9
Example 14 Enantiomer 2	8,4 – 9,4	>95 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). 2.39 (br, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). 2.39 (br, 1H).

Example 15:

(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea



Isocyanatomethane (7.6 µl; 0.13 mmol) was added to a solution of (rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (50 mg; 0.13 mmol) in DMF (2.0 ml) and triethylamine (18.0 µl; 0.13 mmol) at room temperature. The batch was stirred for 5 hours before further isocyanatomethane (3.8 µl; 0.07 mmol) was added. After 72 hours the batch was diluted with sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (34 mg; 0.08 mmol)

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.04 (br, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (d, 3H).

Example 16 and 17:

(-)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea (enantiomer 1) and (+)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea (enantiomer 2)

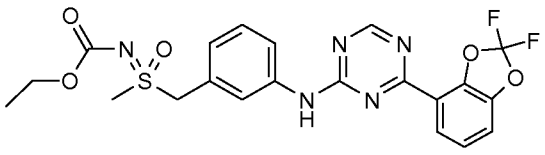
(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm		
Solvent:	Ethanol / Methanol 50:50		
Flow:	30 mL/min		
Temperature:	RT		
Solution:	26 mg / 1.5 mL EtOH/MeOH 1:1		
Injektion:	1 x 1.5 mL		
Detection:	UV 254 nm		
	Retention time in min	purity in %	Optical rotation index
Example 16 Enantiomer 1	27.5 – 35.5	98.9	-25.1° +/- 0.19° (c = 1.0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C
Example 17 Enantiomer 2	37.0 – 50.3	99.2	18.7° +/- 0.10° (c = 1.0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.04 (br, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (d, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.04 (br, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (d, 3H).

Example 18:
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



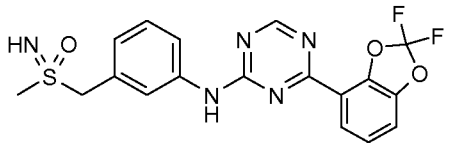
Example 18 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)boronic acid (Combi Blocks Inc.). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.86 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 4.76 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Example 19:

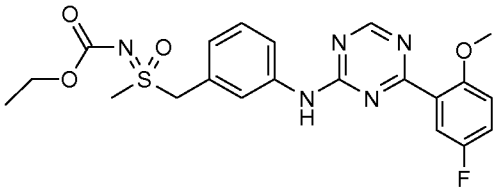
(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 19 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.52 (br, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 4.44 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.70 (s, 1H).

Example 20:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



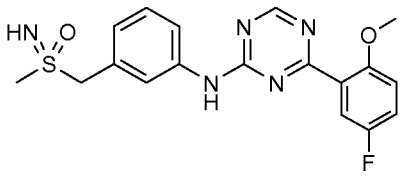
Example 20 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (5-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc.). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 21:

(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 21 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 22 and 23:

Enantiomers of 4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Column:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 +0.1% DEA
Flow:	16 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	57 mg / 0,6 mL EtOH/MeOH 1:1
Injektion:	2 x 0,3 mL
Detection:	MWD 254 nm

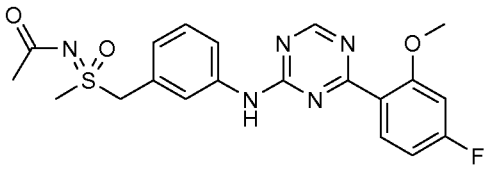
	Retention time in min	purity in %
Example 22 Enantiomer 1	6,1 – 7,2	>99 %
Example 23 Enantiomer 2	8,6 – 10,2	>99 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 24:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide

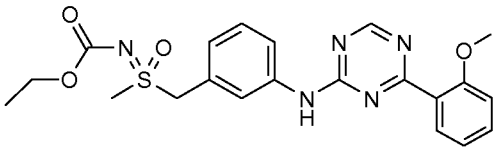


Acetyl chloride (10.1 µl; 0.14 mmol) was added to a solution of (rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (50 mg; 0.13 mmol) in DCM (1.5 ml) and triethylamine (45.0 µl; 0.32 mmol) at 0°C. The ice bath was removed and the batch was stirred for 23 hours before further acetyl chloride (4.0 µl; 0.06 mmol) was added. After 24 hours additional acetyl chloride (5.0 µl; 0.07 mmol) was added and the batch was stirred for 3 hours before it was diluted with water and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (35 mg; 0.08 mmol).

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.78 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

Example 25:
(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



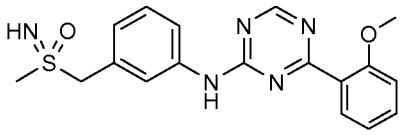
Example 25 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc.). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 26:

(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 26 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). 2.70 (s, 1H).

Example 27 and 28:

Enantiomers of 4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Column:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 +0.1% DEA
Flow:	16 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	59 mg / 0,6 mL EtOH
Injektion:	2 x 0,3 mL
Detection:	MWD 254 nm

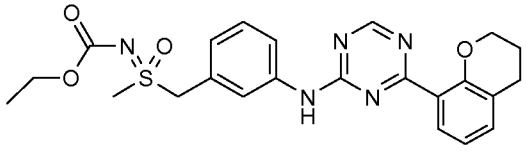
	Retention time in min	purity in %
Example 27 Enantiomer 1	11,7 – 12,2	>99 %
Example 28 Enantiomer 2	7,5 – 7,9	>99 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). 2.70 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.94 (s, 3H). 2.70 (s, 1H).

Example 29:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



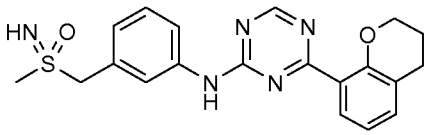
Example 29 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 3,4-dihydro-2H-chromen-8-ylboronic acid (Parkway Scientific LLC). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.30 (tr, 2H), 4.17 (q, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (tr, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.31 (tr, 3H).

Example 30:

(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 30 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.49 (br, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (tr, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.10 (m, 2H).

Example 31 and 32:

Enantiomers of 4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

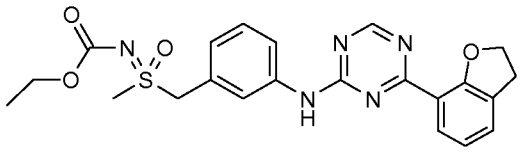
System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Column:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 +0.1% DEA
Flow:	16 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	46 mg / 0,6 mL MeOH
Injektion:	2 x 0,3 mL
Detection:	MWD 254 nm

	Retention time in min	purity in %
Example 31 Enantiomer 1	7,0 – 8,1	>99 %
Example 32 Enantiomer 2	10,0 – 11,3	>99 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.49 (br, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (tr, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.10 (m, 2H).
Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.49 (br, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (tr, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.10 (m, 2H).

Example 33:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



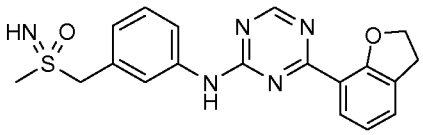
Example 33 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)boronic acid (ChemBridge Corporation). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.80 (tr, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.29 (tr, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Example 34:

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 34 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.81 (tr, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.29 (tr, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Example 35 and 36:

Enantiomers of 4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol / Methanol 50:50 +0,1% DEA
Flow:	15 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	74 mg / 0,9 mL DMSO
Injektion:	3 x 0,3 mL
Detection:	MWD 254 nm

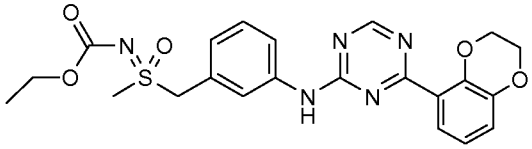
	Retention time in min	purity in %
Example 35 Enantiomer 1	9,1 – 10,5	>97 %
Example 36 Enantiomer 2	10,8 – 15,8	>95 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.81 (tr, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.29 (tr, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.81 (tr, 2H), 4.40 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.29 (tr, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Example 37:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

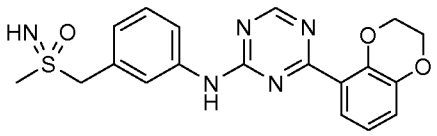


Example 37 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-ylboronic acid (Combi Blocks Inc.). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.37 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Example 38:

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 38 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.38 (m, 5H), 4.26 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Example 39 and 40:

Enantiomers of 4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Column:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 +0.1% DEA
Flow:	16 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	140 mg / 1,5 mL MeOH
Injektion:	5 x 0,3 mL
Detection:	MWD 254 nm

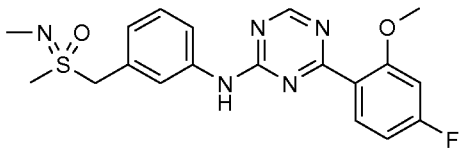
	Retention time in min	purity in %
Example 39 Enantiomer 1	7,5 – 9,0	>99 %
Example 40 Enantiomer 2	9,4 – 11,3	>98 %

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.38 (m, 5H), 4.26 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.38 (m, 5H), 4.26 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (s, 1H).

Example 41:

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



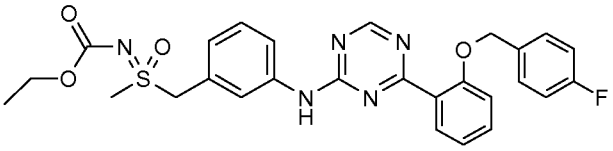
Formaldehyde (17.9 µl; 0.65 mmol) was added to a solution of (rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (50 mg; 0.13 mmol) in formic acid (1.0 ml) at room temperature. The batch was stirred at 80°C for 24 hours. After cooling the batch was diluted with aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (5 mg; 0.01 mmol).

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = MeOH
Gradient:	0–1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B, 8-8.1 min 60-100% B, 8.1–10 min 100% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	59mg / 4.5mL DMSO
Injektion:	9x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.6– 5.8 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.94 (m, 1H),7.71 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Example 42:

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

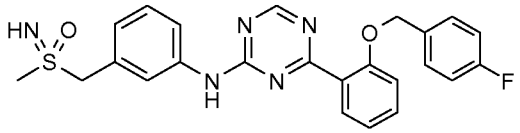


A batch with crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (400 mg), {2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}boronic acid (266 mg; 1.08 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium dichloride (132 mg; 0.16 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (2.5 mL) and 2M solution of potassium carbonate (1.1 mL) was degassed using argon. The batch was stirred under argon for 90 minutes at 100°C. After cooling the batch was diluted with DCM. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / ethanol 95:5) to give the desired product (134 mg; 0.25 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 43:

(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

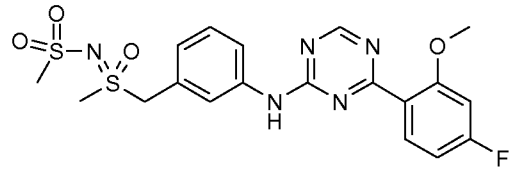


Example 43 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.04 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (s, 1H).

Example 44:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide



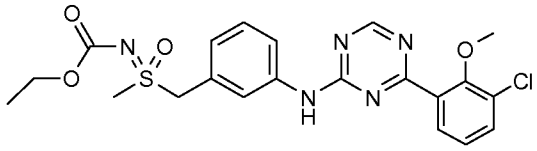
Methanesulfonyl chloride (12.0 µl; 0.16 mmol) was added to a solution of (rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (50.0 mg; 0.13 mmol), triethylamine (21.6 µl; 0.16 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (1.6 mg; 0.01 mmol) in DCM (2.0 ml) at room temperature. The batch was stirred for 23 hours before additional methanesulfonyl chloride (8.0 µl; 0.10 mmol) was added. After 23 hours additional methanesulfonyl chloride (8.0 µl; 0.10 mmol) was added. After 24 hours additional methanesulfonyl chloride (12.0 µl; 0.16 mmol) was added. Finally, after 48 hours additional methanesulfonyl chloride (20.0 µl; 0.26 mmol) was added and the batch was stirred for 2 additional hours. The batch was diluted with aqueous water and extracted with DCM (2x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (21 mg; 0.05 mmol).

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).

Example 45:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



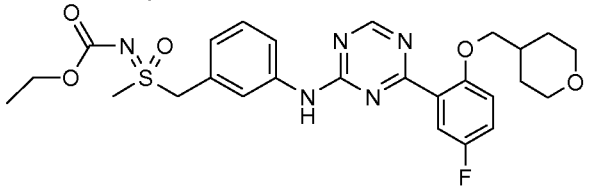
Example 45 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (3-chloro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aalen Chemical Co., Ltd.). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 46:

(rac)-Ethyl {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate



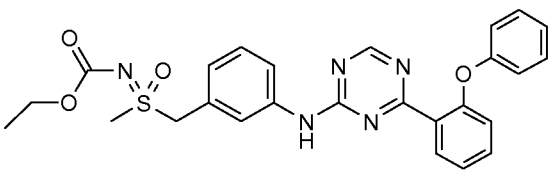
Example 46 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate and [5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]boronic acid (FCH Group Company). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.02 (br, 1H), 1.64 (m, 4H). 1.31 (tr, 3H).

Example 47:

(rac)-Ethyl [methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ^6-sulfanylidene]carbamate



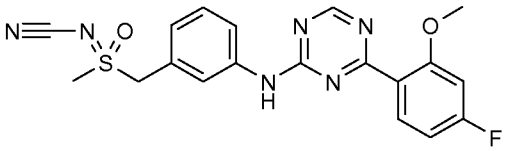
Example 47 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-carbamate and (2-phenoxyphenyl)boronic acid (ABCR GmbH & CO. KG). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.35 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.65 (br, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.03 (m, 3H), 6.89 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (q, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.09 (tr, 3H).

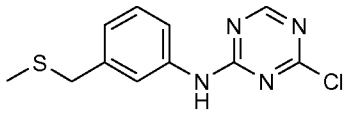
Example 48:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 48.1:

4-Chloro-N-{3-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

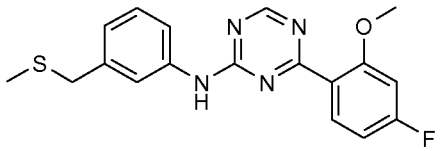


Intermediate 48.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3-[(methylsulfanyl)methyl]aniline (UkrOrgSynthesis Ltd.).

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A2 = H_2O + 0.2% NH_3
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp
System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Retention	1.13 min
MS(ES-):	m/z = 268 [M+H]

Preparation of Intermediate 48.2:

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

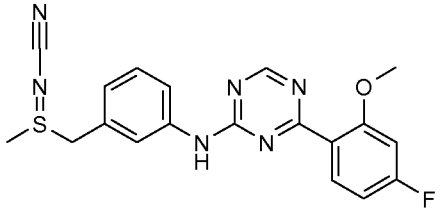


Intermediate 48.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 1 using crude 4-chloro-N-{3-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.02 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 48.3:

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



2-Bromo-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (150 mg; 0.84 mmol) was added to a solution of 4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (200 mg; 0.56 mmol), cyanamide (31 mg; 0.73 mmol) and potassium 2-methylpropan-2-olate (76 mg; 0.67 mmol) in methanol (3.0 ml) at room temperature. The batch was stirred for 2 hours before it was diluted with aqueous sodium thiosulfate solution and extracted with DCM (2x). The combined organic phases were filtered

using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

Preparation of end product:

Potassium carbonate (84 mg; 0.61 mmol) and 3-chlorobenzenecarboperoxoic acid (75 mg; 0.30 mmol) were added to a stirred solution of (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-λ^6-sulfanylidene]cyanamide (80 mg; 0.20 mmol) in ethanol (2.0 ml) at 0°C. The ice bath was removed and the batch was slowly warmed to room temperature. The batch was stirred for 22 hours at room temperature. The batch was diluted with aqueous sodium chloride solution and extracted with ethyl acetate (2x) and DCM (1x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give the desired product (10 mg; 0.03 mmol).

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm
Solvent:	Methanol + 0.1% diethylamine
Flow:	40 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	55 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	4 x 0.5 mL
Detection:	UV 280 nm
Retention:	8.0 – 10.3 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

Example 49 and 50:

Enantiomers of [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvent:	Ethanol 100 (v/v)
Flow:	20 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	48 mg / 1.2 mL DCM/MeOH 1:1
Injektion:	2 x 0.6 mL
Detection:	UV 254 nm

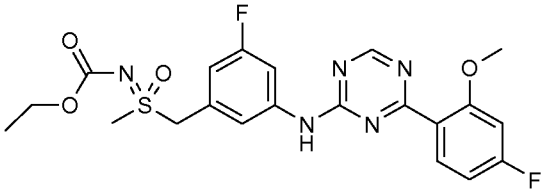
	Retention time in min	purity in %
Example 49 Enantiomer 1	5.9	>99
Example 50 Enantiomer 2	9.5	>99

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

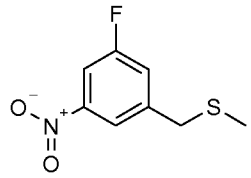
Example 51:

(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



Preparation of Intermediate 51.1:

1-Fluoro-3-[(methylsulfanyl)methyl]-5-nitrobenzene

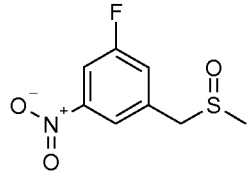


Intermediate 51.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.1 using 1-(chloromethyl)-3-fluoro-5-nitrobenzene (Hansa Fine Chemicals GmbH).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.00 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.03 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 51.2:

(rac)-1-Fluoro-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzene

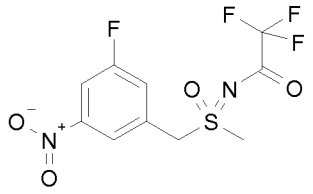


Intermediate 51.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.2 using 1-fluoro-3-[(methylsulfanyl)methyl]-5-nitrobenzene.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 8.06 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 2.45 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 51.3:

(rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide

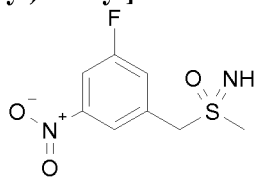


Intermediate 51.3 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.3 using (rac)-1-fluoro-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzene.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.13 (m, 1H) 8.07 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 3.33 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 51.4:

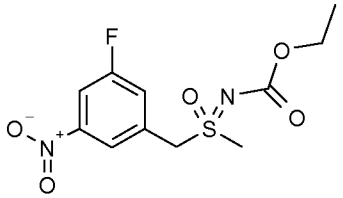
(rac)-1-Fluoro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-5-nitrobenzene



Intermediate 51.4 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.4 using (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.19 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.49 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.79 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 51.5:

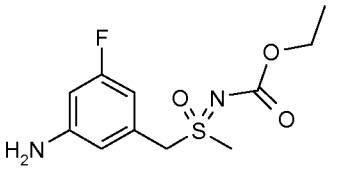
(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



Intermediate 51.5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.5 using (rac)-1-fluoro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-5-nitrobenzene.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.11 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.759 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 51.6:

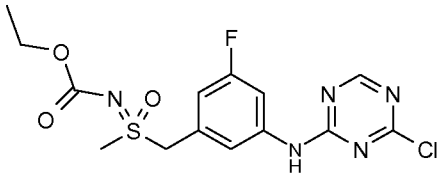
(rac)-Ethyl [(3-amino-5-fluorobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



Intermediate 51.6 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.6 using (rac)-ethyl [(3-fluoro-5-nitrobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate.
^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6.49 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 51.7:

(rac)-Ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-fluorobenzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate



Intermediate 51.7 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using (rac)-ethyl [(3-amino-5-fluorobenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate.

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A1 = H_2O + 0.1% HCOOH
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A1 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retention:	0.94 min
MS(ES+):	m/z = 388 [M+H]

Preparation of end product:

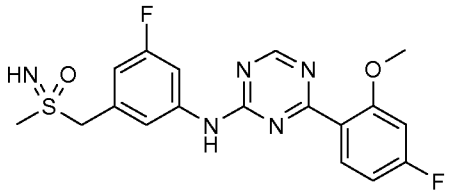
Example 51 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-fluorobenzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitril
Gradient:	0–1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	664 mg / 7 mL acetone
Injektion:	7 x 1 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	1.12 min

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.65 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (br, 1H), 8.00 (br, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.15 (tr, 3H).

Example 52:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 52 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 8.10 (br, 2H), 7.92 (br, 1H), 7.20 (br, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Example 53 and 54:

Enantiomers of 4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvent:	Hexane / ethanol 70:30 (v/v)
Flow:	40 mL/min
Temperature:	RT
Solution	1860 mg / 10.8 mL THF/DMSO 9:1
Injection	36 x 0.3 mL
Detection:	UV 280 nm

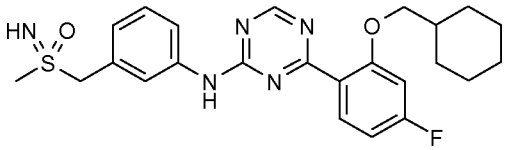
	Retention time in min	purity in %
Example 53 Enantiomer 1	13.7 – 15.4	99.8
Example 54 Enantiomer 2	15.4 – 17.2	95.4

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 8.10 (br, 2H), 7.92 (br, 1H), 7.20 (br, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 8.10 (br, 2H), 7.92 (br, 1H), 7.20 (br, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

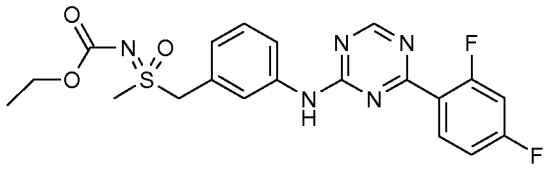
Example 55:

(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Preparation of Intermediate 55.1:

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]carbamate



Intermediate 55.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-5-fluorobenzyl}(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]carbamate and (2,4-difluorophenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc.). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.76 (dd, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.31 (tr, 3H).

Preparation of end product:

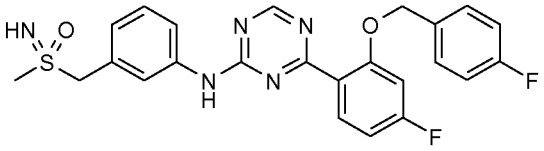
Sodium hydride (60%; 3.2 mg; 0.08 mmol) was added under stirring to a solution of (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ⁶-sulfanylidene]carbamate (30.0 mg; 0.07 mmol) in cyclohexylmethanol (0.5 ml) at room temperature. The batch was stirred under argon at 50°C for 2 hours before additional sodium hydride (60%; 2.7 mg; 0.07 mmol) was added. After 20 hours additional sodium hydride (60%; 2.7 mg; 0.07 mmol) was added and the batch was stirred for further 5 hours. After cooling, the batch was diluted with ethyl acetate and diluted sodium chloride solution. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated. The desired product (10 mg; 0.02 mmol) was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (br, 1H), 1.78 (m, 6H), 1.15 (m, 5H).

Example 56:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 56. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 55 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (4-fluorophenyl)methanol.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Methanol
Gradient:	0–1 min 50% B, 1-8 min 50-90% B, 8-8.1 min 90-100% B, 8.1–10 min 100% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	620mg /4.5mL DMSO
Injektion:	9x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.0 – 5.6 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (br, 1H).

Example 56.a and 56.b:

Enantiomers of 4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 (v/v)
Flow:	30 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	190mg / 3 mL EtOH/MeOH
Injektion:	2 x 1.5 mL
Detection:	UV 280 nm

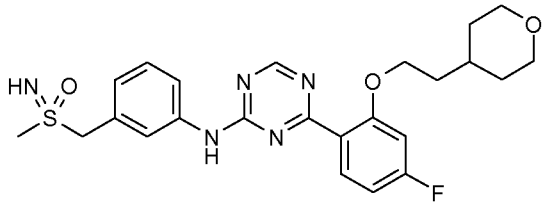
	Retention time in min	purity in %
Example 56.a Enantiomer 1	17.2 – 23.5	> 99.9
Example 56.b Enantiomer 2	35.8 – 52.5	99.3

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (br, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (br, 1H).

Example 57:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



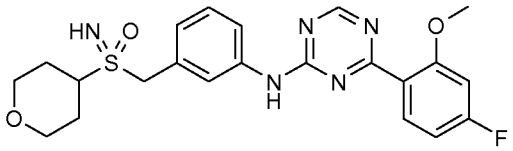
Example 57. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 55 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethanol.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Methanol
Gradient:	0–1 min 50% B, 1-8 min 50-90% B, 8-8.1 min 90-100% B, 8.1–10 min 100% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	603mg / 4.5mL DMSO
Injektion:	9x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	3.8 – 4.2 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.10 (tr, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (br, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.33 (m, 4H).

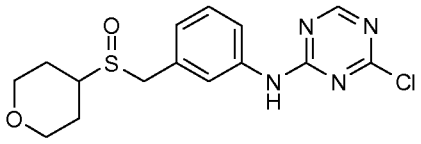
Example 58:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}-phenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



Preparation of Intermediate 58.1:

(rac)-4-Chloro-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

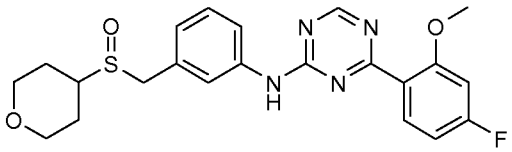


Intermediate 58.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using (rac)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]aniline (UkrOrgSynthesis Ltd.).

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A2 = H_2O + 0.2% NH_3
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retention	0.81 min
MS(ES-):	m/z = 351 [M-H]

Preparation of Intermediate 58.2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Intermediate 58.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-4-chloro-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.03 (m, 7H), 3.39 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 1.83 (m, 4H).

Preparation and end product

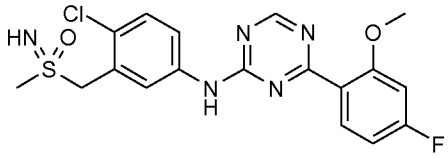
Example 58 was prepared under similar conditions as described in the alternative preparation of Example 2 using (rac)-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, sodium azide, sulfuric acid and trichloromethane.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 10% B, 1-8 min 10-45% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	200 mg / 2 mL DMSO
Injektion:	2 x 1 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.5 – 6.9 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 4.09 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.01 (m, 4H).

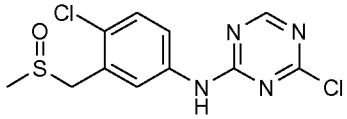
Example 59:

(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



Preparation of Intermediate 59.1:

(rac)-4-Chloro-N-{4-chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

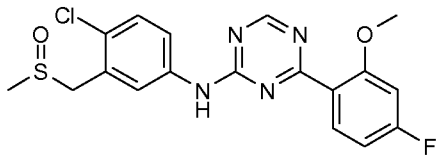


Intermediate 59.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using (rac)-4-chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]aniline (UkrOrgSynthesis Ltd.).

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A2 = H_2O + 0.2% NH_3
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Retention	0.85 min
MS(ES-):	m/z = 317 [M+H]

Preparation of Intermediate 59.2:

(rac)-N-{4-Chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



Intermediate 59.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-4-chloro-N-{4-chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by column chromatography (DCM / EtOH 95:5) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.57 (s, 3H),

Preparation of end product Example 59 was prepared under similar conditions as described in the alternative preparation of Example 2 using ((rac)-N-{4-chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine, sodium azide, sulfuric acid and trichloromethane.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	55 mg / 1 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	1 x 1 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.2 – 6.5 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 1H).

Example 59.a and 59.b:

Enantiomers of N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvent:	Methanol 100 (v/v)
Flow:	20 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	14 mg / 1 mL DCM/MeOH 1:1
Injektion:	2 x 0.5 mL
Detection:	UV 280 nm

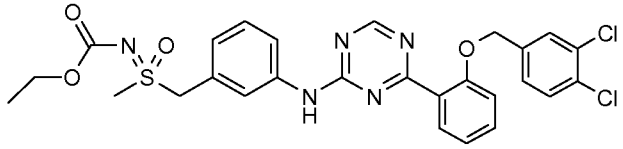
	Retention time in min	purity in %
Example 59.a Enantiomer 1	5.3	98.7
Example 59.b Enantiomer 2	7.3	96.8

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 1H).

Example 60:

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)-oxido-λ^6- sulfanylidene]carbamate



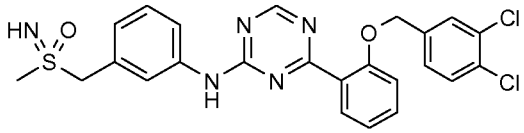
Example 60 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude (rac)-ethyl [{3-[(4-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and {2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}boronic acid (Combi Blocks Inc.). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD, Prep FC
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O +0,2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-17,5 min 40-80% B; 17,5-20 min 80-100% B
Flow:	38 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	120 mg / 1,6 mL DMSO/ACN 1:1
Injektion:	2 x 0,8 mL
Detection:	MWD 210 nm
Retention:	12.2 – 13.3 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.87 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.30 (tr, 3H).

Example 61:

(rac)-4-{2-[(3,4-Dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

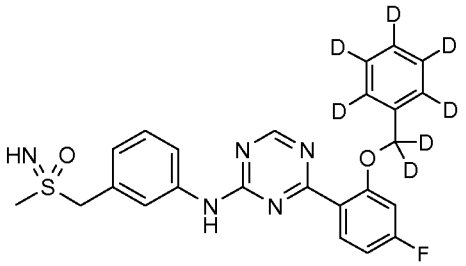


Example 61 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 2 using (rac)-ethyl[{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate. After aqueous work up no further purification was necessary.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.87 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (s, 1H),

Example 62:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



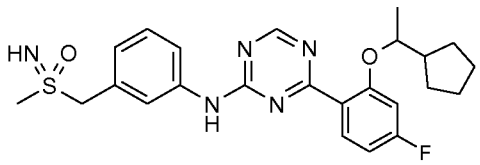
Example 62 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 55 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and ($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methanol (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.32 (br, 1H), 7.11 (m, 1 H), 6.79 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 2.92 (s, 3H).

Example 63:

4-[2-(1-Cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of all 4 stereoisomers



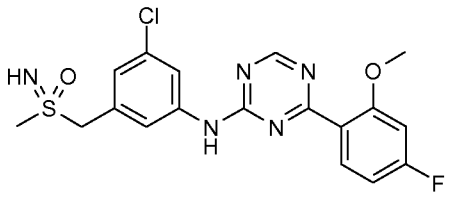
Example 63. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 55 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and (rac)-1-cyclopentylethanol (ChemSampCo, Inc.).

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.78 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (br, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.47 (m, 11H).

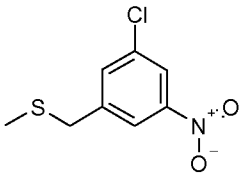
Example 64:

(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



Preparation of Intermediate 64.1:

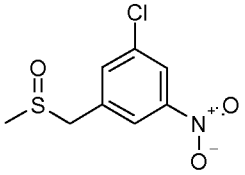
1-Chloro-3-[(methylsulfanyl)methyl]-5-nitrobenzene



A suspension of 3-bromomethyl-1-chloro-5-nitrobenzene (10.0 g) in ethanol (200 mL) at -20°C was treated with sodiummethanethiolate (3.3 g) in 3 portions, during 3 hours the temperature was increased from -20°C to room temperature. Then brine was added, extracted with ethyl acetate (3x), the combined organic phases were washed with water to neutrality, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The title compound (8.6 g) was thus obtained and used without further purification.

Preparation of Intermediate 64.2:

1-Chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzene

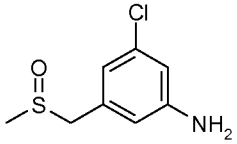


To a solution of 1-chloro-3-[(methylsulfanyl)methyl]-5-nitrobenzene (4.3 g) in methanol (340 mL) water (18.7 mL) and sodium periodat (4.4 g) was added and stirred for 24 hours at room temperature. Then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to 30% of the volume, diluted with water, extracted with ethyl acetate (3x), washed with disodium sulfurothioate and brine, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated. The title compound (4.5 g) was thus obtained and used without further purification.

^{1}H-NMR (600MHz, $CDCl_3$): δ □= 8.23 (t, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 2.57 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 64.3:

3-Chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]aniline

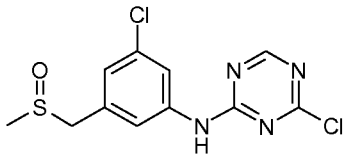


A solution of 1-chloro-3-[(methylsulfinyl)methyl]-5-nitrobenzene (4.4 g) in methanol (40 mL) and water (11.6 mL) was treated with ammoniumchloride (5.1 g), cooled to 0°C, treated with portions of zinc powder (6,2 g) and stirred for 5 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered over cellite, washed with THF / ethyl acetate, washed with brine, dried with sodium sulfate and condensed to dryness.

Crystallization of the crude product (4.9 g) from diethyl ether furnished the pure title compound (3.4 g).
^{1}H-NMR (600MHz, $CDCl_3$)□: δ = 6.63 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.80 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 64.4:

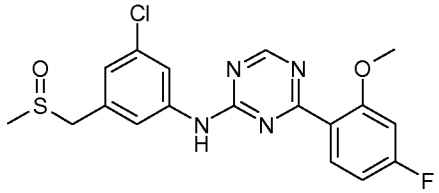
4-Chloro-N-{3-chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



A solution of 2,4-dichloro-triazine (250 mg) in THF (2.2 mL) and 2-propanol (2.2 mL) at -40°C was treated with N,N-diisopropylethylamine (0.55 mL) and 3-chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]aniline (322.6 mg) an then stirred and gradually warmed from -40°C to 0°C for 3 hours. The reaction mixture was then concentrated in vacuo to give the crude title compound (934 mg) which was used without further purification.

Preparation of Intermediate 64.5:

N-{3-Chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



A solution of 4-chloro-N-{3-chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (934 mg) in 1,2-dimethoxyethane (5.2 mL) and a 2 M solution of sodium carbonate (1.6 mL) is treated with 4-fluoro-2-methoxyphenylboronic acid (269 mg) and $Pd(dppf)Cl_2$ (129 mg) and then heated for 3 hours at 100°C. The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature, taken up in ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL), washed with saturated brine, dried over sodium sulfate, and condensed in vacuo to give the crude product that was purified by flash column chromatography on SiO_2 with DCM / acetone (5% – 60%) to give analytically pure product (340 mg).
^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$): δ = 8.83 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.64 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.96 (m, 5H), 2.53 (s, 3H).

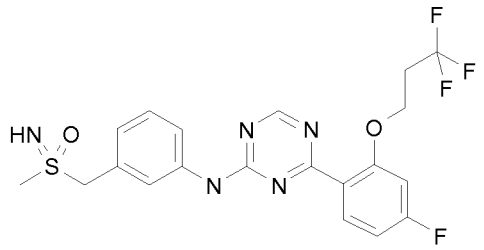
Preparation of end product: To a solution of N-{3-chloro-5-[(methylsulfinyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine (75 mg) in chloroform (0.8 mL) sodiumazide (48.4 mg) was added and treated at 0°C dropwise with conc. sulfuric acid (0.35 mL) and stirred for 48 hours in a sealed tube. Then the reaction mixture was poured into ice water, alkalized with sodium bicarbonate, extracted with ethyl acetate / THF (9:1), washed, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness.

The crude product was purified by flash column chromatography on SiO_2 with DCM / ethanol (0% - 5%) to give the desired product (42 mg).

^{1}H-NMR (600MHz, CDCl3): δ = 8.81 (s, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.41 (br, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

Example 65:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



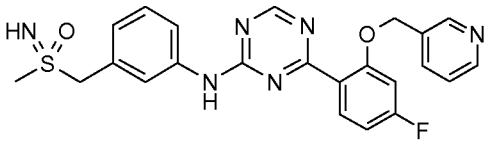
Sodium hydride (60%; 26.8 mg; 0.67 mmol) was added under stirring to a solution of (rac)-ethyl[(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate (75.0 mg; 0.17 mmol) in 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0.5 ml; ABCR GmbH & CO. KG) at room temperature. The batch was stirred under argon at 70°C for 19 hours. After UPLC MS check, additional sodium hydride (60%; 13.4 mg; 0.34 mmol) was added and the batch was stirred for additional 22 hours at 70°C. After cooling, the batch was diluted with ethyl acetate and saturated aqueous sodium chloride solution. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated. The desired product (12 mg; 0.03 mmol) was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% Vol. HCOOH (99%)
	B = methanol
Gradient:	0–1 min 20% B, 1-8 min 20-90% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	59 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	1 x 2 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
Retention:	6.5 - 6.9 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.78 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.25 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.60 (m, 3H),

Example 66:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



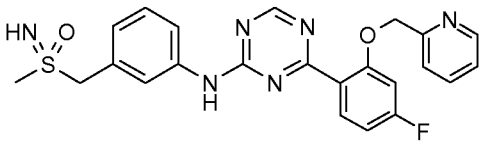
Example 66 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and pyridin-3-ylmethanol (Aldrich Chemical Company Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Methanol
Gradient:	0–1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	233 mg / 2.3 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	3 x 0.75 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.3 - 6.7 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 8.76 (br, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 67:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



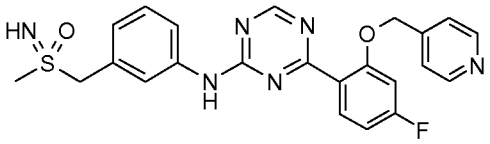
Example 67. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and pyridin-2-ylmethanol (Aldrich Chemical Company Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Methanol
Gradient:	0–1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	139 mg / 1.5 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	2 x 0.75 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.7 – 7.0 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (s, 1H).

Example 68:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



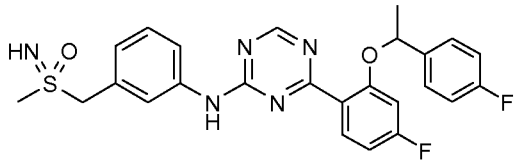
Example 68. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and pyridin-4-ylmethanol (Aldrich Chemical Company Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Methanol
Gradient:	0–1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	123 mg / 1.5 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	2 x 0.75 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.5 - 6.8 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.57 (br, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 69:

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of 4 stereoisomers



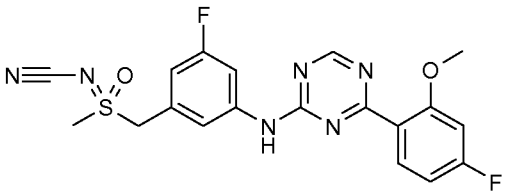
Example 69 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (rac)-1-(4-fluorophenyl)ethanol (Aldrich Chemical Company Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B, 8-8.1 min 70-100% B, 8.1–10 min 100% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	187mg /4mL DMSO
Injektion:	4x 1 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.8 – 6.2 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.48 (br, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.32 (q, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.59 (d, 3H).

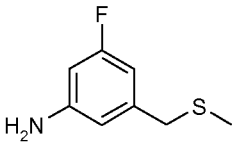
Example 70:

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 70.1:

3-Fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline

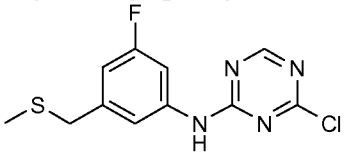


Intermediate 70.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.6 using 1-fluoro-3-[(methylsulfanyl)methyl]-5-nitrobenzene.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6.42 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 3.74 (br, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 70.2:

4-Chloro-N-{3-fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

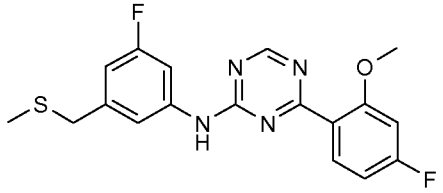


Intermediate 70.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3-fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline.

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A2 = H_2O + 0.2% NH_3
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000_BasicReport.flp
Retention	1.20 min
MS(ES-):	m/z = 285 [M+H]

Preparation of Intermediate 70.3:

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

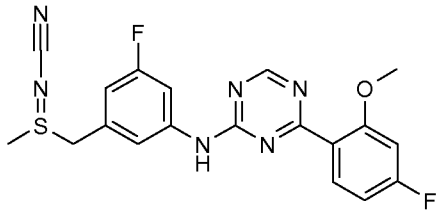


Intermediate 70.3 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude 4-chloro-N-{3-fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 6:4) and finally recrystallized from ethyl acetate to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.47 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.38 (br, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.94 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 70.4:

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^4-sulfanylidene]cyanamide



A mixture of 4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine (500 mg; 1.33 mmol), cyanamide (112 mg; 2.67 mmol) and bis(acetyloxy)(phenyl)-λ^3-iodane (473 mg; 1.47 mmol) in DCM (7.5 ml) was stirred at a temperature between 0-5°C for 3 hours.The batch was concentrated and the residue was purified by chromatography (DCM / EtOH 92:8) to give the desired product (494 mg; 1.19 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.06 (br, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.40 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).

Preparation of end product:

At room temperature sodium metaperiodate (380 mg; 1.774 mmol) was dissolved in water (4.5 ml). DCM (6.0 ml) and ruthenium(III)chloride (2 mg; 0.009 mmol) were added under stirring. A suspension of (rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^4-sulfanylidene]cyanamide (490 mg; 1.183 mmol) in DCM (8.0 ml) was added dropwise and the batch was stirred at room temperature. After 18 hours additional ruthenium(III)chloride (2 mg; 0.009 mmol) was added and the batch was stirred for 5 hours. Finally, further ruthenium(III)chloride (2 mg; 0.009 mmol) was added and the batch was stirred over night. The batch was filtered and the fitrate was extracted with

DCM (3x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated. The residue was purified by chromatography (DCM / EtOH 9:1) to give the desired product (146 mg; 0.340 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (br, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Example 71 and 72:

Enantiomers of (rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm
Solvent:	Ethanol / methanol 50:50 (v/v)
Flow:	30 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	143 mg / 3.3 mL EtOH/MeOH/DMSO 1.5:1.5:0.3
Injektion:	3 x 1.1 mL
Detection:	UV 254 nm

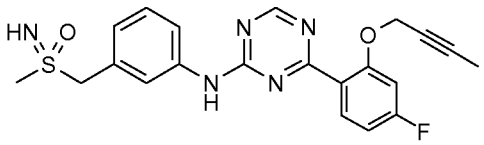
	Retention time in min	purity in %
Example 71 Enantiomer 1	11.8 – 15.2	> 99.9
Example 72 Enantiomer 2	15.2 – 25.1	96.9

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (br, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.66 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (br, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.47 (br, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H).

Example 73:

(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 73 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and but-2-yn-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). The compound was purified by chromatography (DCM / EtOH 97:3).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (br, 1H), 1.85 (tr, 3H).

Example 74 and 75:

Enantiomers of 4-[2-(but-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvent:	Hexan / ethanol 70:30 (v/v)
Flow:	40 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	360 mg / 6 mL EtOH/MeOH/DCM
Injektion:	5 x 1.2 mL
Detection:	UV 280 nm

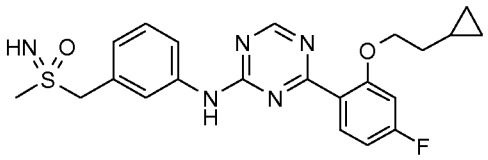
	Retention time in min	purity in %
Example 74 Enantiomer 1	20.4 – 23.8	99.9
Example 75 Enantiomer 2	24.1 – 28.1	98.9

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (br, 1H), 1.85 (tr, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.72 (br, 1H), 1.85 (tr, 3H).

Example 76:

(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



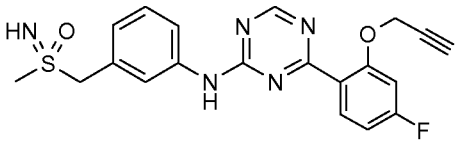
Example 76. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 2-cyclopropylethanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	87 mg /2 mL DMSO
Injektion:	4 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.1 – 5.4 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.50 (br, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.11 (tr, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 1.67 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.07 (m, 2H).

Example 77:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 77. was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and prop-2-yn-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). The compound was purified by chromatography (DCM / EtOH 97:3).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (br, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.60 (br, 1H).

Example 78 and 79:

Enantiomers of 4-[4-fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvent:	Hexane / ethanol 70:30 (v/v)
Flow:	40 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	228 mg / 3 mL EtOH/MeOH
Injektion:	3 x 1.0 mL
Detection:	UV 280 nm

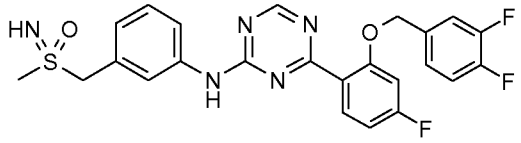
	Retention time in min	purity in %
Example 78 Enantiomer 1	19.1 – 22.9	98.7
Example 79 Enantiomer 2	22.9 – 27.8	98.7

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (br, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.60 (br, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (br, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.60 (br, 1H).

Example 80:

(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



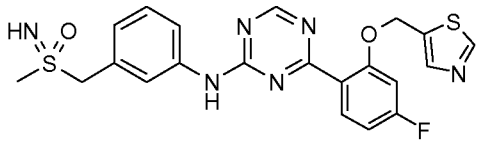
Example 80 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (3,4-difluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 15-60% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	238 mg / 3.9 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	3 x 1.3 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	8.0 – 8.5 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (br, 1H),

Example 81:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



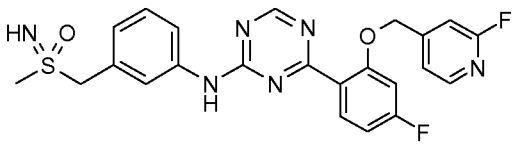
Example 81 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 1,3-thiazol-5-ylmethanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 15 -60% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	579 mg /3.5 mL DMSO
Injektion:	7 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.0 – 5.2 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.79 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.74 (br, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.95 (s, 3H).

Example 82:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



Example 82 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2-fluoropyridin-4-yl)methanol (Activate Scientific GmbH). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 15 -60% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	312 mg /3 mL DMSO
Injektion:	6 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.7 – 6.0 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.73 (br, 1H).

Example 83 and 84:

Enantiomers of 4-{4-fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC.

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm
Solvent:	Ethanol 100%
Flow:	25 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	67 mg / 4 mL EtOH/MeOH
Injektion:	1 x 4.0 mL
Detection:	UV 254 nm

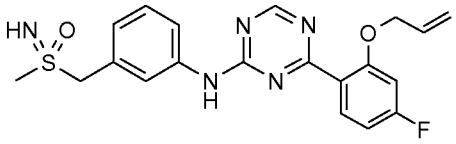
	Retention time in min	purity in %
Example 83 Enantiomer 1	19.0 – 31.0	99.7
Example 84 Enantiomer 2	42.0 – 65.0	99.1

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.73 (br, 1H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.36 (br, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.73 (br, 1H).

Example 85:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



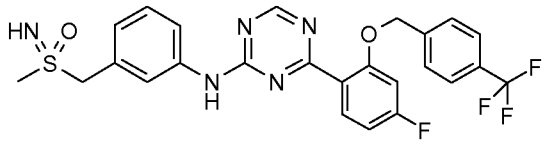
Example 85 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and prop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	50 mg /2.5 mL DMSO
Injektion:	5 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	3.2 - 3.4 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 86:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)-methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



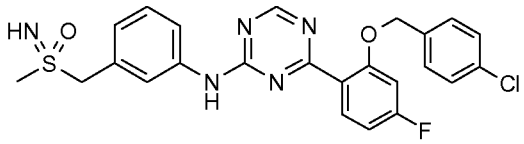
Example 86 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and [4-(trifluoromethyl)phenyl]methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	389 mg /4.5 mL DMSO
Injektion:	9 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.2 – 6.6 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (br, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (br, 1H).

Example 87:

(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



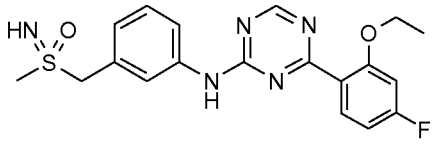
Example 87 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (4-chlorophenyl)methanol (Aldrich Chemical Company Inc). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.94 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 88:

(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



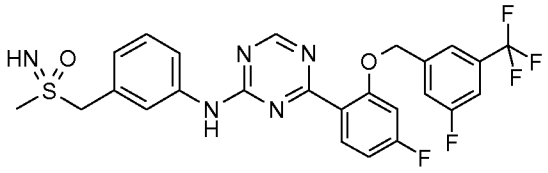
Example 88 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and ethanol. The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 15 -60% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	129 mg /3 mL DMSO
Injektion:	6 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.8 – 6.2 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.44 (tr, 3H).

Example 89:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



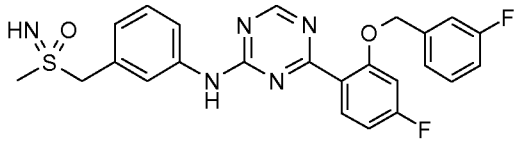
Example 89 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and [3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.95 (s, 3H).

Example 90:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



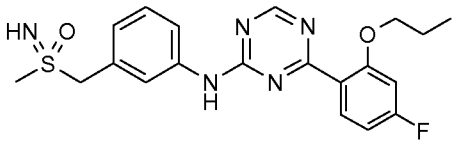
Example 90 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (3-fluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.86 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 2.96 (s, 3H).

Example 91:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



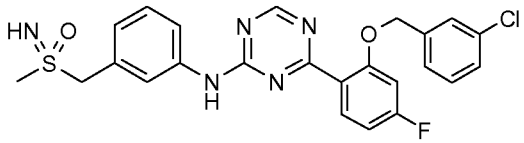
Example 91 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and propan-1-ol. The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	126 mg / 4 mL DMSO
Injektion:	8 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.6 – 6.9 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 8.74 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.01 (tr, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.00 (tr, 3H).

Example 92:

(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



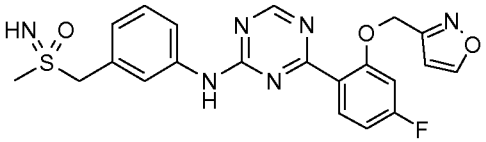
Example 92 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (3-chlorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	233 mg / 3 mL DMSO
Injektion:	6 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.9 – 6.2 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.23 (d, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 93:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



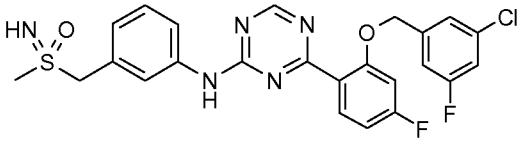
Example 93 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 1,2-oxazol-3-ylmethanol (UkrOrgSynthesis Ltd.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC,
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O +0,1% TFA
	B = Methanol
Gradient:	0-17,5 min 25-55% B, 17,5-20 min 55-100% B
Flow:	38 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	29 mg / 0,8 mL DMSO
Injektion:	1 x 0,8 mL
Detection:	UV 210 nm
Retention:	8.3 – 10.2 min

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.41 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.99 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).

Example 94:

(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



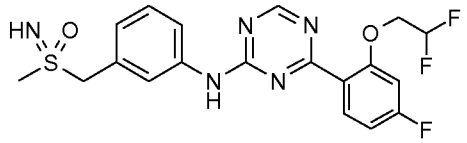
Example 94 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (3-chloro-5-fluorophenyl)methanol (Apollo Scientific Ltd.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 2.95 (s, 3H).

Example 95:

(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



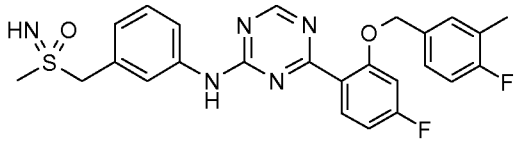
Example 95 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 2,2-difluoroethanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–8 min 15-50% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	68 mg / 3 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	3 x 1 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	6.18 - 6.54 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (br, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.27 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (s, 1H).

Example 96:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



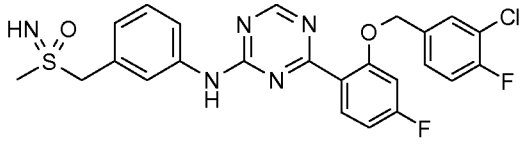
Example 96 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and (4-fluoro-3-methylphenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.35 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

Example 97:

(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



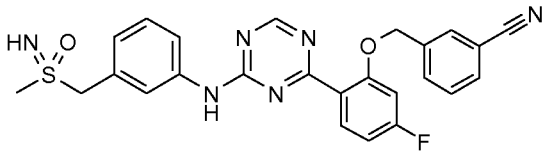
Example 97 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and (3-chloro-4-fluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (br, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (br, 1H).

Example 98:

(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]-phenoxy}methyl)benzonitrile



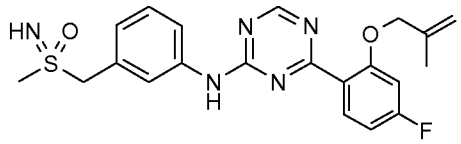
Example 98 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 3-(hydroxymethyl)benzonitrile (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% NH_3
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	473 mg / 4.5 mL DMSO
Injektion:	9 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	4.7 – 4.9 min

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.35 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.85 (m, 6H), 7.53 (br, 1H), 7.28 (br, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (br, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.32 (br, 2H), 3.55 (s, 1H), 2.79 (s, 3H).

Example 99:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



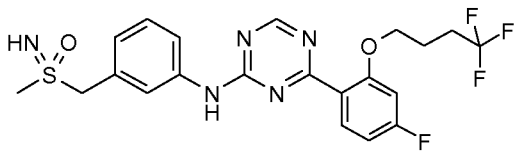
Example 99 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and 2-methylprop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.83 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.55 (br, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.18 (br, 1H), 5.01 (br, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).1.82 (s, 3H).

Example 100:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



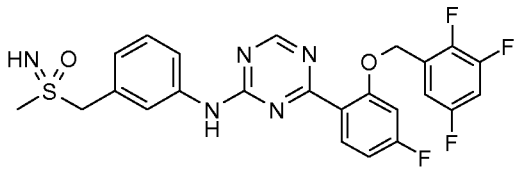
Example 100 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.82 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (br, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.12 (tr, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (br, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).

Example 101:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



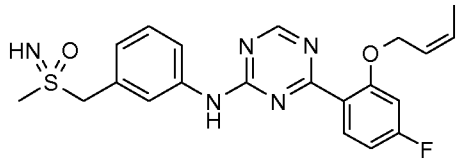
Example 101 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2,3,5-trifluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.87 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 6.89 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.71 (br, 1H).

Example 102:

(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



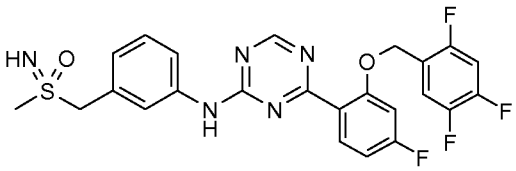
Example 102 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2Z)-but-2-en-1-ol (ChemSampCo, Inc.). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.57 (br, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.70 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.71 (br, 1H). 1.73 (d, 3H).

Example 103:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



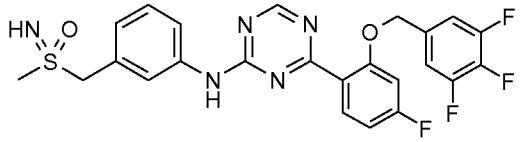
Example 103 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and (2,4,5-trifluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (br, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70 (br, 1H).

Example 104:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]-phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine



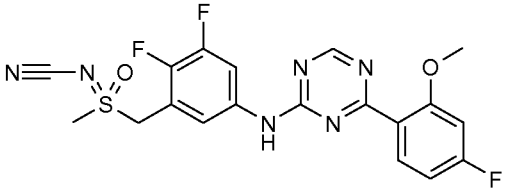
Example 104 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanyl-idene]carbamate and (3,4,5-trifluorophenyl)methanol (ABCR GmbH & CO. KG). The desired product was isolated by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonirile
Gradient:	0-8 min 30 -70% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	431 mg /4mL DMSO
Injektion:	8 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	5.6 – 6.0 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.84 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 2.95 (s, 3H).2.69 (br, 1H).

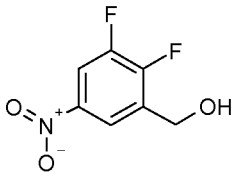
Example 105:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 105.1:

(2,3-Difluoro-5-nitrophenyl)methanol

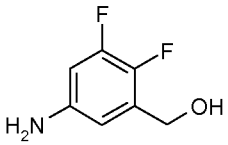


Borane-tetrahydrofuran complex (1.0M solution in THF; 177 mL) was added under stirring to an ice-cold solution of 2,3-difluoro-5-nitrobenzoic acid (9.0 g; 44.3 mmol; Butt Park Ltd.) in THF (85 mL). The ice bath was removed and the batch was stirred for 18 hours at room temperature. The batch was cautiously diluted with methanol under stirring at 0°C. Ethyl acetate was added and the batch was washed with aqueous 1 M solution of sodium hydroxide and half-concentrated aqueous sodium choride solution. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 1:1) to give the desired product (8.2 g; 43.3 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.26 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.13 (br, 1H).

Preparation of Intermediate 105.2:

(5-Amino-2,3-difluorophenyl)methanol

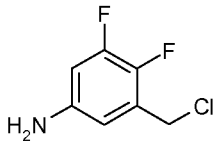


Intermediate 105.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.6 using. (2,3-difluoro-5-nitrophenyl)methanol.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6.46 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.02 (br, 3H).

Preparation of Intermediate 105.3:

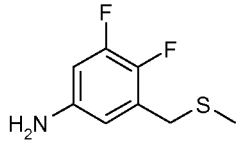
3-(Chloromethyl)-4,5-difluoroaniline



Thionylchloride (7.7 g; 64.9 mmol) was added dropwise under stirring to a water-cooled solution of (5-amino-2,3-difluorophenyl)methanol (4.1 g; 26.0 mmol) in DCM (78 ml) and 1-methylpyrrolidin-2-one (11 ml). The batch was stirred at room temperature for 18 hours before it was diluted with ice-water, aqueous sodium bicarbonate solution and brine. The batch was stirred for 2 hours at room temperature and finally it was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic phases were filtered using a Whatman filter and concentrated to give the crude product (6.5 g) that was used without further purification.

Preparation of Intermediate 105.4:

3,4-Difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline

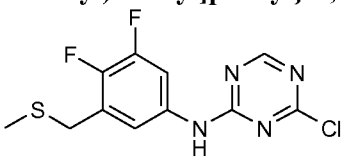


Intermediate 105.4 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.1 using crude 3-(chloromethyl)-4,5-difluoroaniline. The batch was purified by chormatography (hexane / ethyl acetate 1:1).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6.35 (m, 2H), 3.62 (br, 4H), 2.99 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 105.5:

4-Chloro-N-{3,4-difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

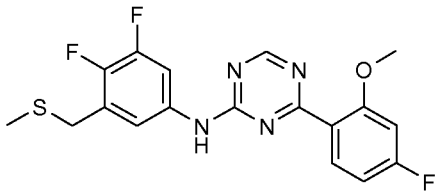


Intermediate 105.5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3,4-difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline.

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A1 = H2O + 0.1% Vol. HCOOH (99%) A2 = H2O + 0.2% Vol. NH3 (32%)
	B1 = Acetonitril
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retention	1.19 min
MS(ES-):	m/z = 303 [M+H]

Preparation of Intermediate 105.6:

N-{3,4-Difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

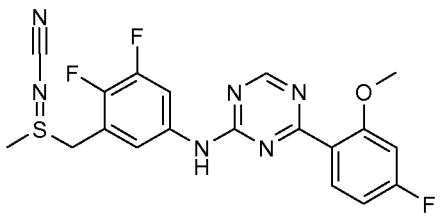


Intermediate 105.6 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude 4-chloro-N-{3,4-difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 1:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 8.15 (br, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.08 (br, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.08 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 105.7:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]cyanamide



Bis(acetyloxy)(phenyl)-λ^3-iodane (469 mg; 1.46 mmol) was added to a stirred solution of N-{3,4-difluoro-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine (520 mg; 1.33 mmol) and cyanamide (111 mg; 2.65 mmol) in DCM (7.5 ml) at 0°C. The batch was stirred at

this temperature for 4 hours.The batch was concentrated and the residue was purified by chromatography (DCM / EtOH 8:2) to give the desired product (300 mg; 0.69 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.87 (br, 1H), 7.22 (br, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

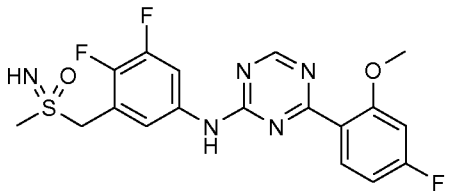
Preparation of end product:

Potassium permanganate (217 mg; 1.37 mmol) was added under stirring to a solution of (rac)-[(2,3-difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]-cyanamide (297 mg; 0.69 mmol) in acetone (6.9 mL) at room temperature. The batch was stirred at 50°C for 1 hour. The batch was concentrated and the residue was purified by chromatography (DCM / EtOH 9:1) to give the desired product (153 mg; 0.34 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (br, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.43 (br, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.50 (s, 3H).

Example 106:

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

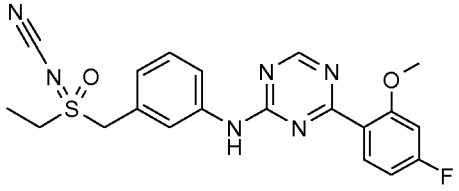


Trifluoroacetic anhydride (0.32 mL; 0.90 mmol) was added under stirring to an ice-cooled suspension of (rac)-[(2,3-difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide (134 mg; 0.30 mmol) in DCM (13 mL). The batch was stirred for 2 hours at room temperature before it was concentrated in vacuo. The residue was taken up in methanol (2.1 mL) and potassium carbonate (206 mg; 1.49 mmol) was added under stirring at room temperature. After 2 hours the batch was diluted with ethyl acetate and THF. The batch was washed with aqueous sodium chloride solution. The organic phase was filtered using a Whatman filter and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (DCM / EtOH 9:1) to give the desired product (68 mg; 0.16 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ =8.78 (s, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.08 (br, 1H), 7.69 (br, 1H), 7.18 (br, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H).

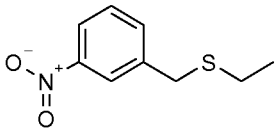
Example 107:

(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 107.1:

1-[(Ethylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene

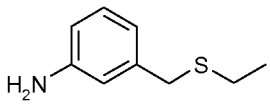


Intermediate 107.1 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.1 using 1-(chloromethyl)-3-nitrobenzene and sodium ethanethiolate.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.19 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.45 (q, 2H), 1.25 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 107.2:

3-[(Ethylsulfanyl)methyl]aniline

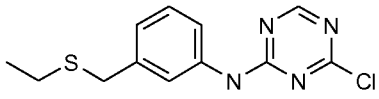


Intermediate 107.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.6 using 1-[(ethylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7.09 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.45 (q, 2H), 1.23 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 107.3:

4-Chloro-N-{3-[(ethylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

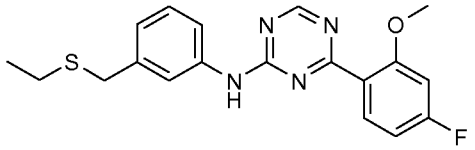


Intermediate 107.3 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3-[(ethylsulfanyl)methyl]aniline.

System:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD
Column:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm
Solvent:	A1 = H_2O + 0.1% Vol. HCOOH (99%) A2 = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B1 = Acetonitrile
Gradient:	0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B
Flow:	0.8 mL/min
Temperatuer:	60°C
Injektion:	2.0 µl
Detection:	DAD scan range 210-400 nm -> Peaktable
	ELSD
Method:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retention	1.22 min
MS(ES-):	m/z = 281 [M+H]

Preparation of Intermediate 107.4:

N-{3-[(Ethylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

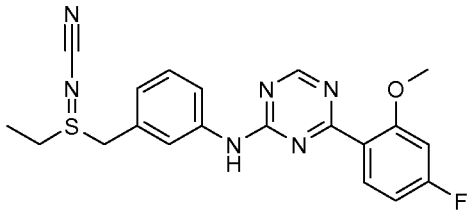


Intermediate 107.4 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using crude 4-chloro-N-{3-[(ethylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc.). The batch was purified by column chromatography (hexane / ethyl acetate 1:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.80 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.46 (br, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.46 (q, 2H), 1.23 (tr, 3H).

Preparation of Intermediate 107.5:

(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl-λ^4-sulfanylidene]-cyanamide



Intermediate 107.5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 105.7 using N-{3-[(ethylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.63 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 1.43 (tr, 3H).

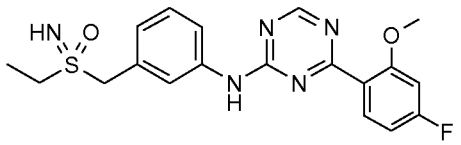
Preparation of end product:

Example 107 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 105 using (rac)-[ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl-λ^4-sulfanylidene]-cyanamide.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.85 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (br, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.60 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 1.44 (tr, 3H).

Example 108:

(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine



Example 108 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 106 using (rac)-[ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (q, 2H), 1.43 (tr, 3H).

Example 109 and 110:

Enantiomers of N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine was separated into the enantiomers by preparative HPLC:

System:	Dionex: Pump P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Column:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvent:	Hexane / ethanol 70:30 (v/v)
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	205 mg / 4.9 mL DCM/MeOH
Injektion:	7 x 0.7 mL
Detection:	UV 280 nm

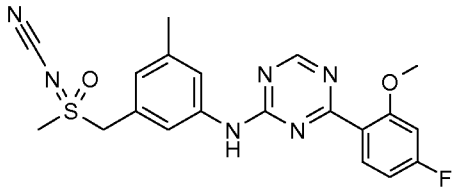
	Retention time in min	purity in %
Example 109 Enantiomer 1	17.8 – 19.2	> 99.9
Example 110 Enantiomer 2	19.2 – 21.6	96.5

Enantiomer 1: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (q, 2H), 1.43 (tr, 3H).

Enantiomer 2: ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.81 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.04 (q, 2H), 1.43 (tr, 3H).

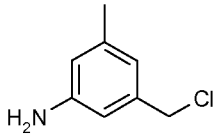
Example 111:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 111.1:

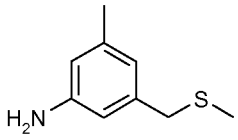
3-(Chloromethyl)-5-methylaniline



Thionylchloride (15.3 g; 128.5 mmol) was added dropwise under stirring to an ice-cooled solution of (3-amino-5-methylphenyl)methanol (6.3 g; 42.8 mmol; GLSyntech, LLC) in DCM (140 ml). The batch was stirred at room temperature for 18 hours before it was concentrated in vacuo. The residue was taken up in DCM and concentrated once more in vacuo to give the crude product that was used without further purification.

Preparation of Intermediate 111.2:

3-Methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline

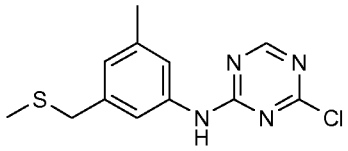


Intermediate 111.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.1 using crude 3-(chloromethyl)-5-methylaniline. The batch was purified by chormatography (hexane / ethyl acetate 6:4).

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 6.26 (m, 1H), 6.21 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 111.3:

4-Chloro-N-{3-methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

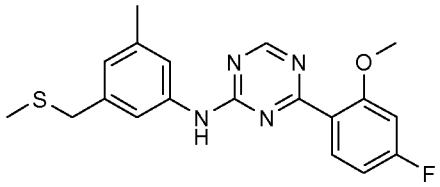


Intermediate 111.3 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3-methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]aniline. The crude product was purified by chromatography (hexane / ethylacetate 2:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.63 (s, 1H), 8.59 (br, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.87 (br, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 111.4:

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

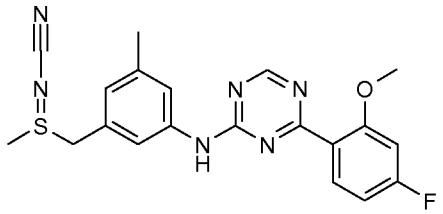


Intermediate 111.4 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using 4-chloro-N-{3-methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 1:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

Preparation of Intermediate 111.5:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]cyanamide



Intermediate 111.5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 105.7 using 4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-methyl-5-[(methylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine. The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Preparation of end product:

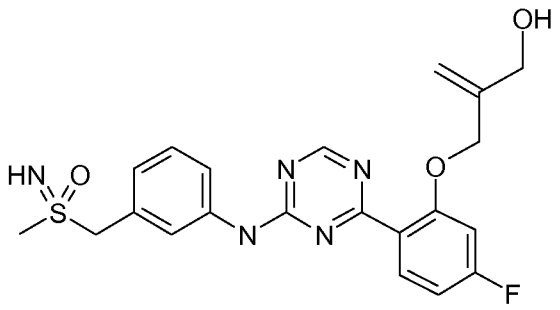
Example 111 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 105 using (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]cyanamide The batch was purified by preparative HPLC.

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.1% HCOOH
	B = Acetonitrile
Gradient:	0–1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	Max. 250 mg / max. 2.5 mL DMSO o. DMF
Injektion:	1 x 2.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.34 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.76 (br, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

Example 112:

(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol



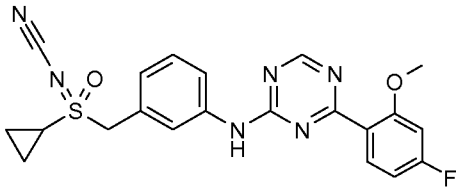
Example 112 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 65 using (rac)-ethyl [(3-{[4-(2,4-difluorophenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate and 2-methylidenepropane-1,3-diol (Aldrich Chemical Company Inc.).

System:	Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Column:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvent:	A = H_2O + 0.2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Acetonitrile
Gradient:	0-8 min 20-30% B
Flow:	50 mL/min
Temperature:	RT
Solution:	40 mg / 1.5 mL DMSO/MeOH 1:1
Injektion:	3 x 0.5 mL
Detection:	DAD scan range 210–400 nm
	MS ESI+, ESI-, scan range 160-1000 m/z
	ELSD
Retention:	7.2 – 7.8 min

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8.77 (s, 1H), 8.53 (br, 1H), 8.36 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 2.97 (s, 3H).

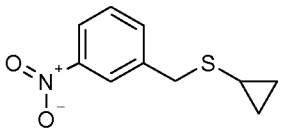
Example 113:

(rac)-[Cyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide



Preparation of Intermediate 113.1:

1-[(Cyclopropylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene

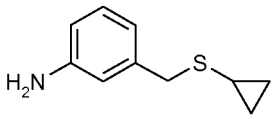


Sulfur (3.63 g; 25.0 mmol) was added portionswise to a stirred 0.5 M solution of bromo(cyclopropyl)magnesium in THF (50.0 ml; 25.0 mmol). The batch was stirred at 50°C for 1 hour and then cooled to 0°C. Lithium tetrahydridoaluminate(1-) (522 mg; 13.8 mmol) was cautiously added under stirring. The batch was stirred for 30 minutes at 50°C and cooled to 0°C again. Water (2 ml) was cautiously added under stirring. Finally, sulfuric acid (5%; 100 ml) was cautiously added and the batch was stirred for 10 minutes. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x). The combined organic phases were washed with saturated aqueous ammonium chloride solution (2x), aqueous sodium bicarbonate solution (5%, 2x), water (2x) and saturated aqueous sodium chloride solution (2x). The organic phase was dried (Na_2SO_4) and filtered before it was slowly added to a stirred batch of 1-(chloromethyl)-3-nitrobenzene (2.15 g; 12.5 mmol) and potassium carbonate (2.59 g; 18.8 mmol) in DMF (40 ml). The batch was stirred at 85°C over night. After cooling, the batch was filtered over celite and concentrated in vacuo. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with water (2x) and saturated aqueous sodium chloride solution (2x). The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 8:2) to give the desired product (2.38 g; 11.4 mmol).

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 8.16 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.77 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).

Preparation of Intermediate 113.2:

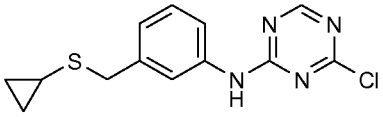
3-[(Cyclopropylsulfanyl)methyl]aniline



Intermediate 113.2 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.6 using 1-[(cyclopropylsulfanyl)methyl]-3-nitrobenzene. The batch was purified by chromatography. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 6.89 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

Preparation of Intermediate 113.3:

4-Chloro-N-{3-[(cyclopropylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

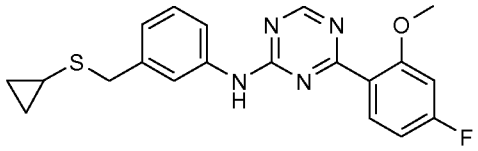


Intermediate 113.3 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Intermediate 1.7 using 3-[(cyclopropylsulfanyl)methyl]aniline. The crude product was purified by chromatography (hexane / ethylacetate 4:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.69 (s, 1H), 8.59 (br, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.44 (m, 2H).

Preparation of Intermediate 113.4:

N-{3-[(Cyclopropylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

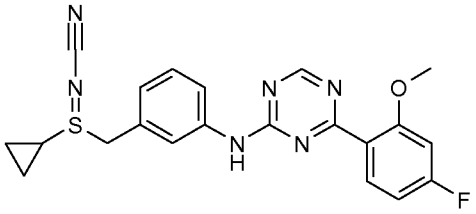


Intermediate 113.4 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 42 using 4-chloro-N-{3-[(cyclopropylsulfanyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine and (4-fluoro-2-methoxyphenyl)boronic acid (Aldrich Chemical Company Inc). The batch was purified by chromatography (hexane / ethyl acetate 2:1) to give the desired product.

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.74 (m, 1H), 0.75 (m, 2H), 0.42 (m, 2H).

Preparation of Intermediate 113.5:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]cyanamide



Intermediate 113.5 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 105.7 using N-{3-[(cyclopropylsulfanyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine. The batch was purified by chromatography (ethyl acetate / methanol 9:1).

^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m 1H), 6.88 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.07 (m, 3H), 0.84 (m, 1H).

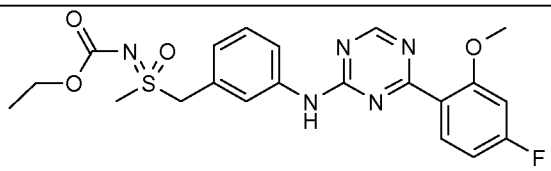
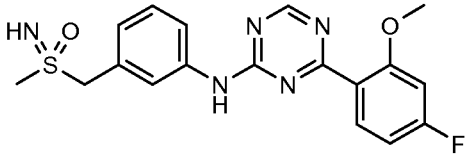
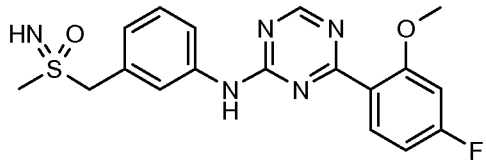
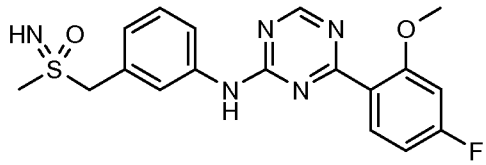
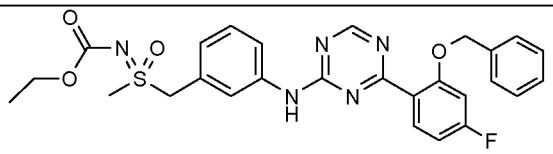
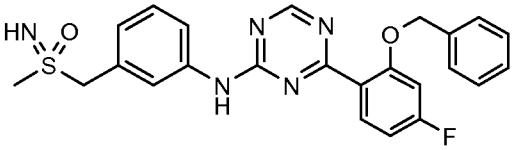
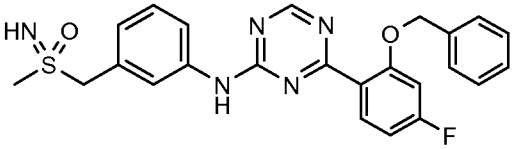
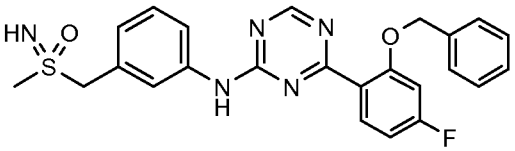
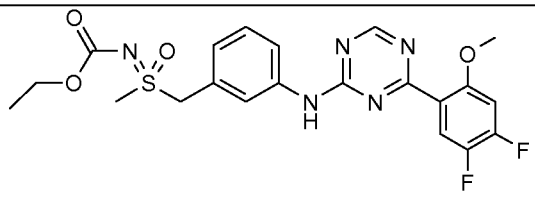
Preparation of end product:

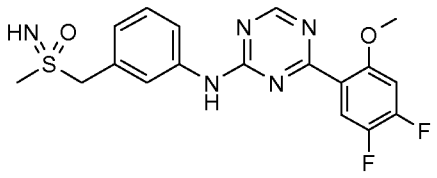
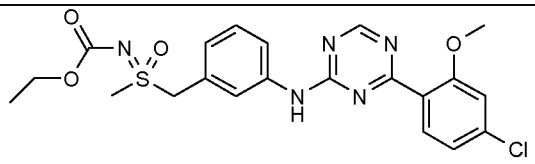
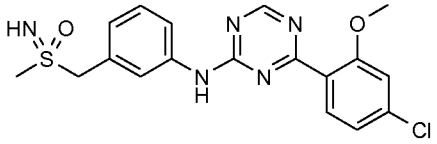
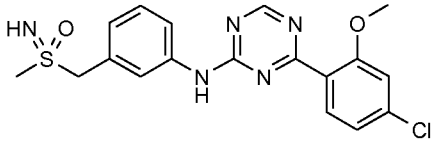
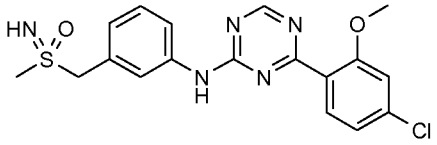
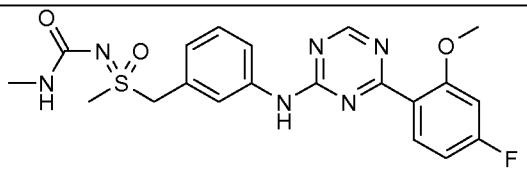
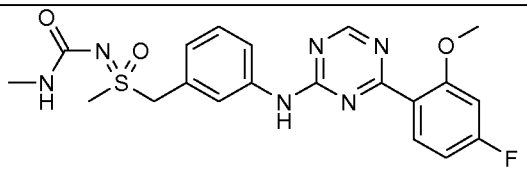
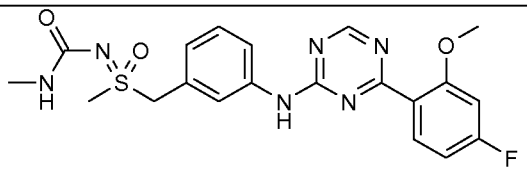
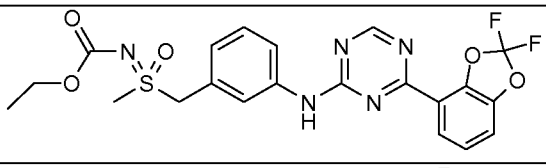
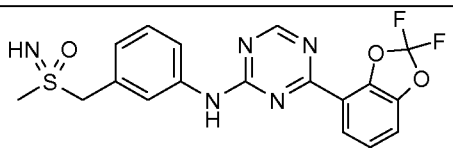
Example 113 was prepared under similar conditions as described in the preparation of Example 105 using (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)-λ^4-sulfanylidene]cyanamide The batch was purified by chromatography (gradient: ethyl acetate / hexanes 4 : 1 $\rightarrow$ ethyl acetate).

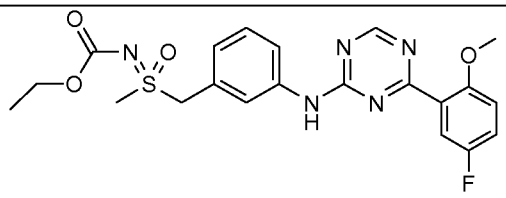
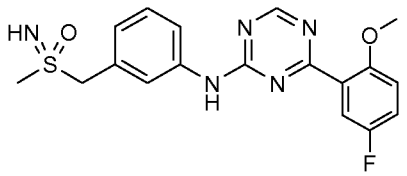
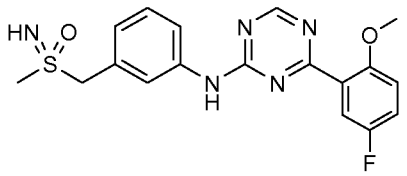
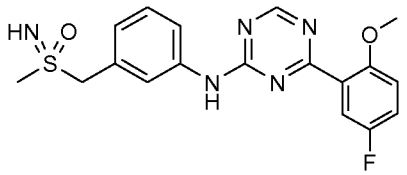
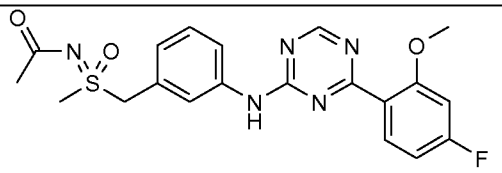
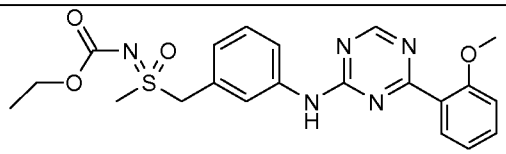
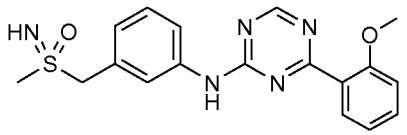
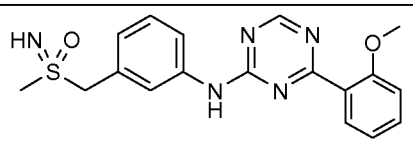
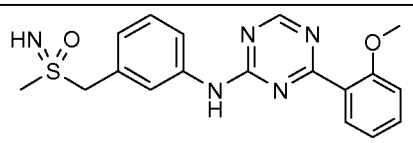
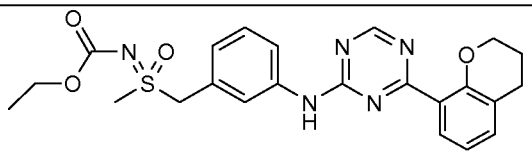
^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.88 (br, 3H), 2.97 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.90 (m, 1H).

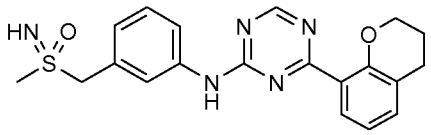
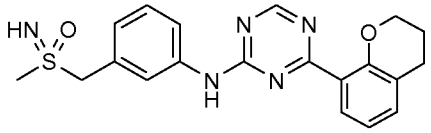
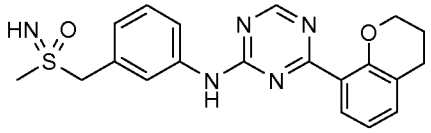
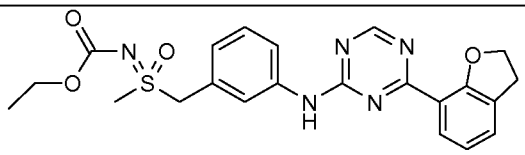
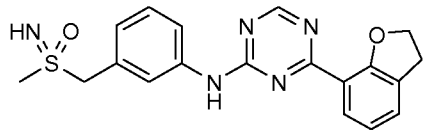
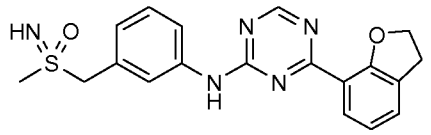
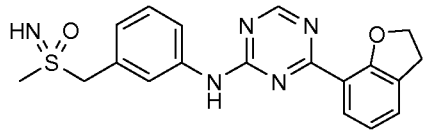
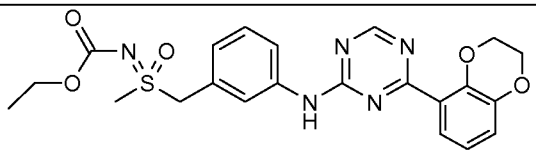
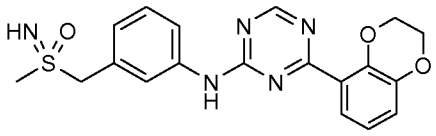
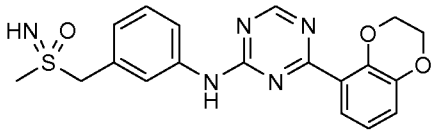
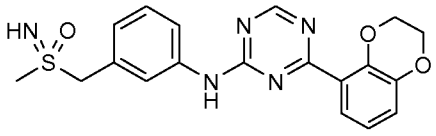
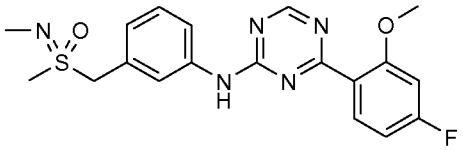
The following Table 1 provides an overview on the compounds of the invention:

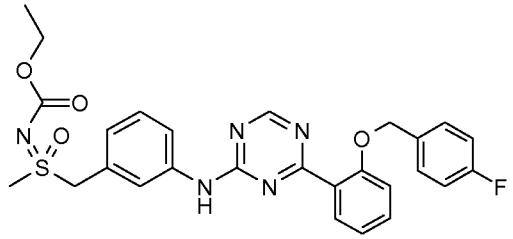
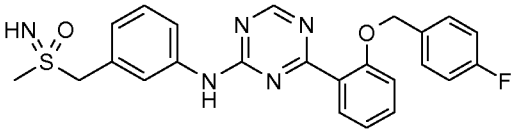
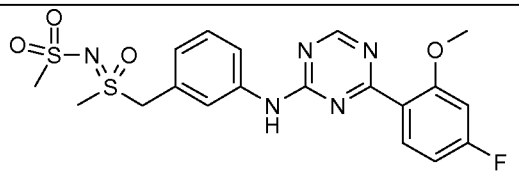
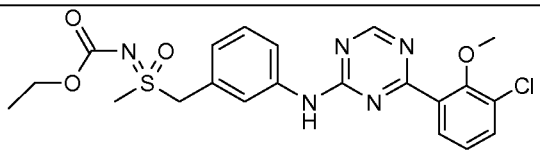
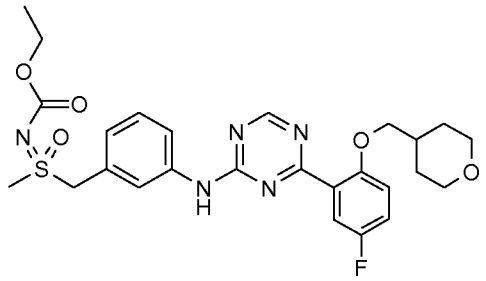
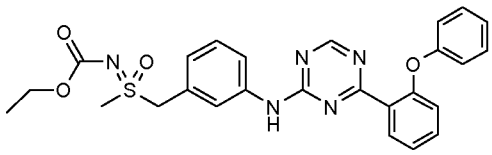
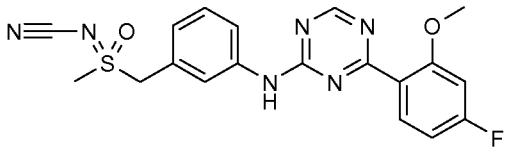
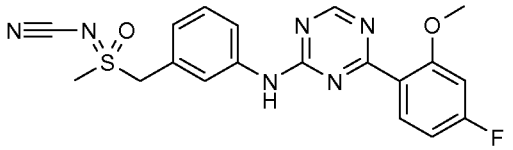
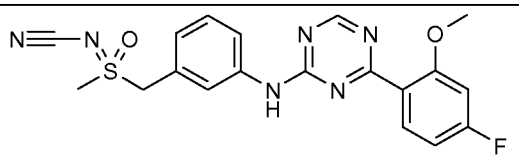
Table 1

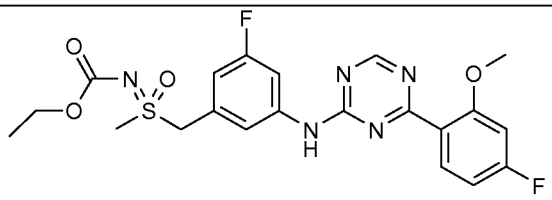
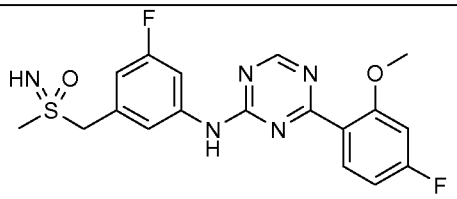
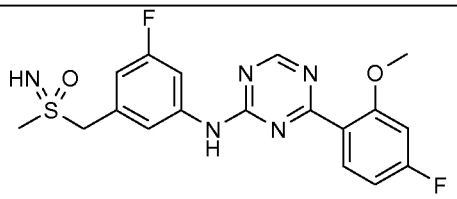
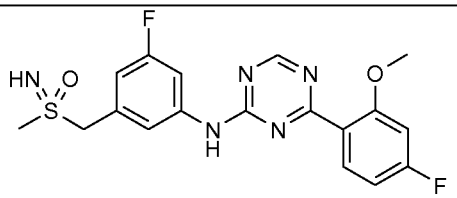
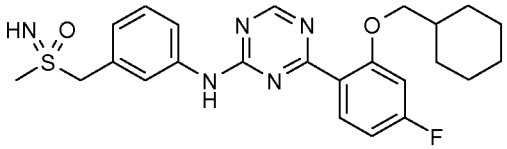
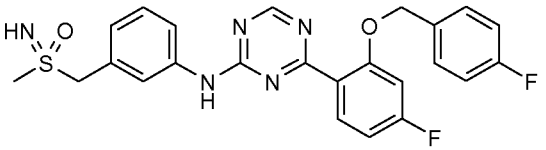
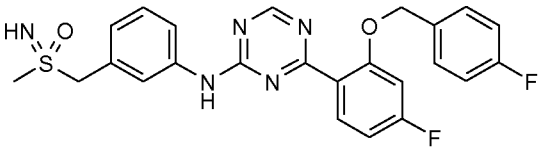
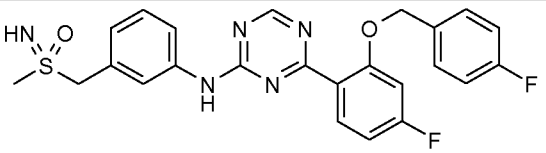
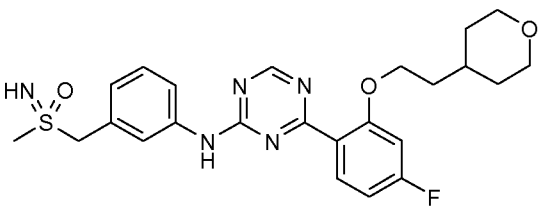
Compound No.	Structure	Nomenclature
1		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6-sulfanylidene]carbamate
2		(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
3		(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
4		(+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
5		(rac)-Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate
6		(rac)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
7		(-)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
8		(+)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
9		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

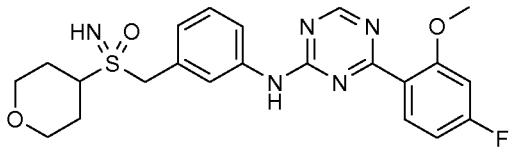
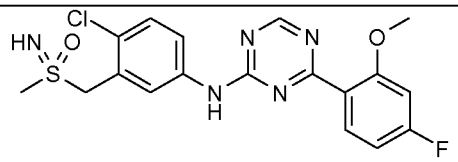
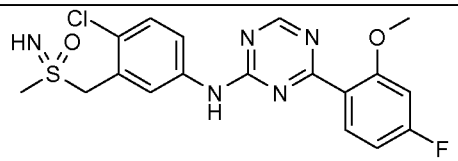
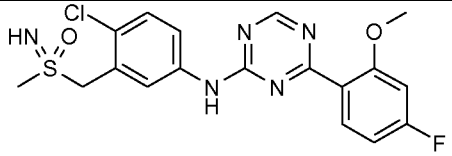
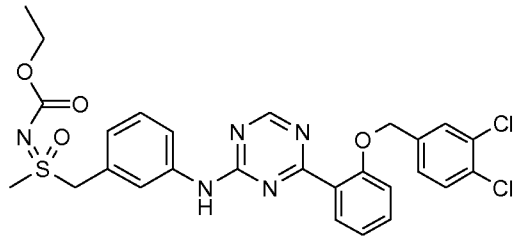
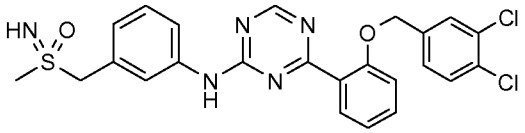
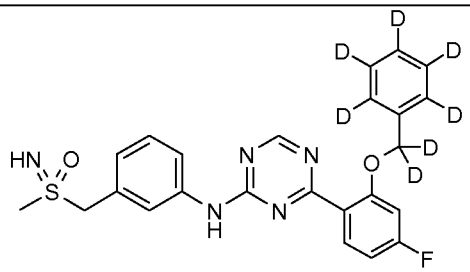
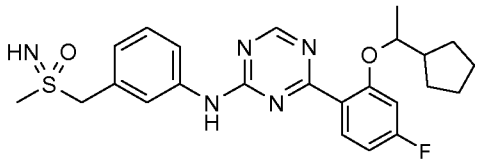
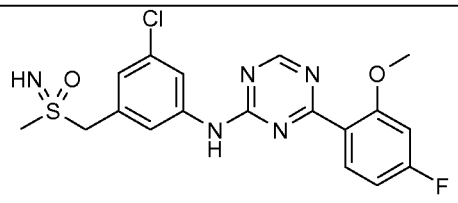
Compound No.	Structure	Nomenclature
10		(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
11		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
12		(rac) 4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
13		4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
14		4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
15		(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea
16		(-)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1
17		(+)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2
18		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
19		(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

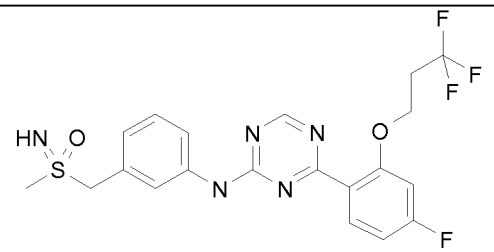
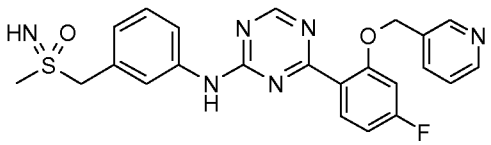
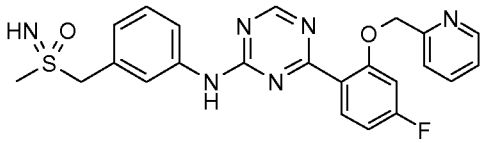
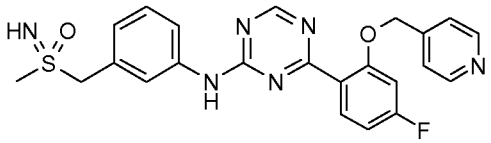
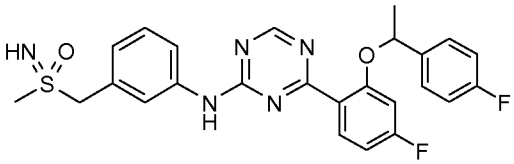
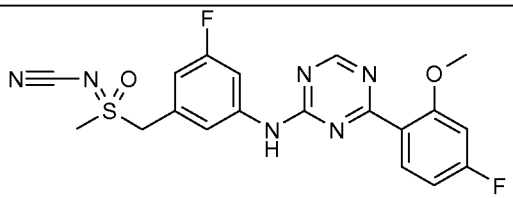
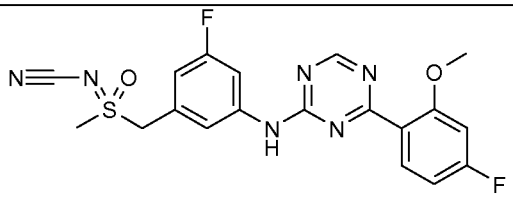
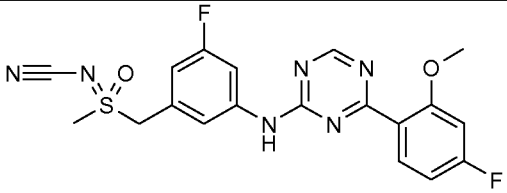
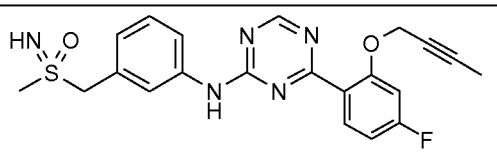
Compound No.	Structure	Nomenclature
20		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
21		(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
22		4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
23		4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
24		(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide
25		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
26		(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
27		4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
28		4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
29		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate

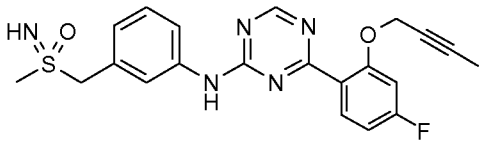
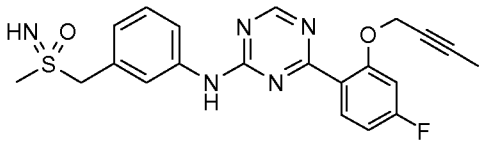
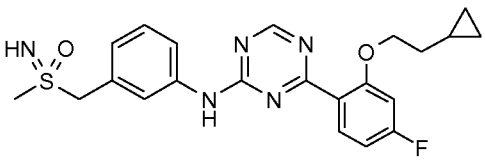
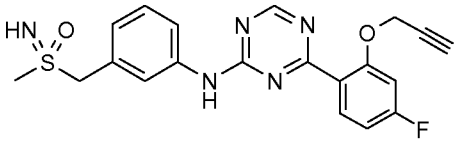
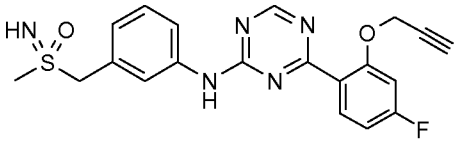
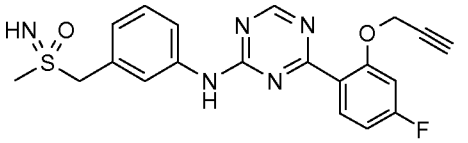
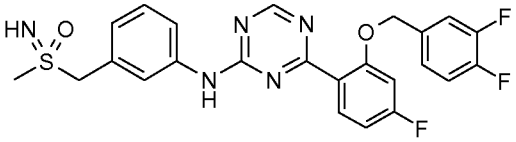
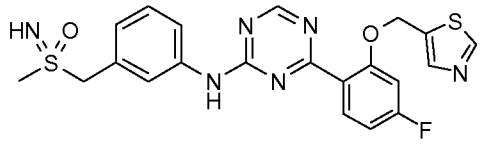
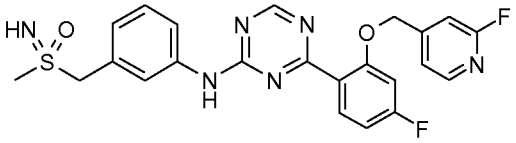
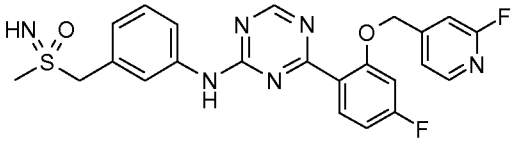
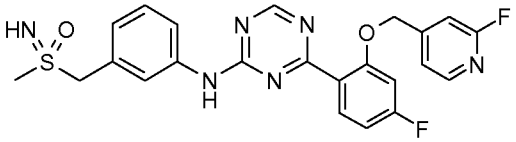
Compound No.	Structure	Nomenclature
30		(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
31		4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
32		4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
33		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
34		(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
35		4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
36		4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
37		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
38		(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
39		4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
40		4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
41		(rac)-N-{3-[(N,S-Dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

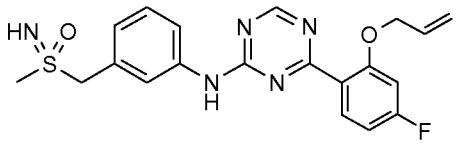
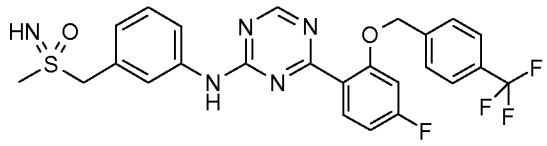
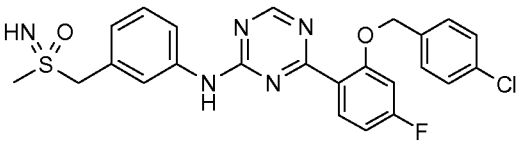
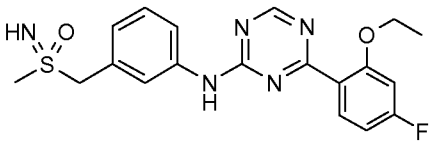
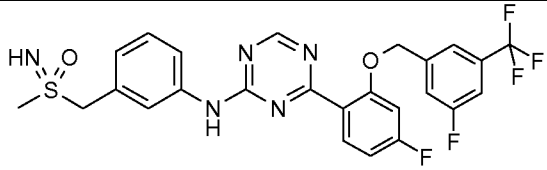
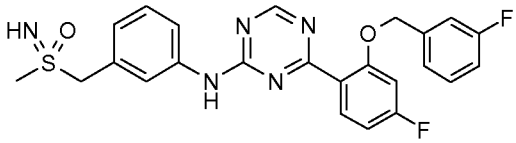
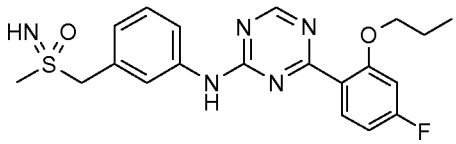
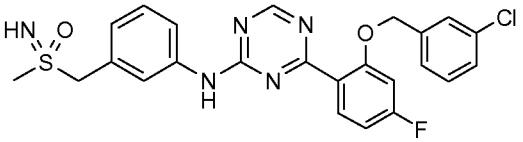
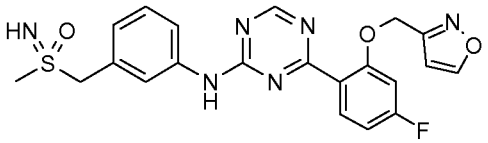
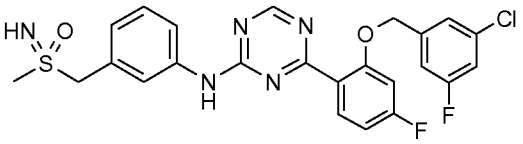
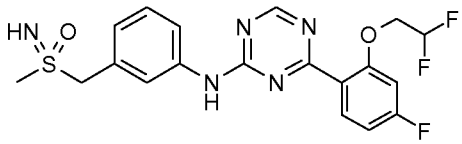
Compound No.	Structure	Nomenclature
42		(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
43		(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
44		(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide
45		(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
46		(rac)-Ethyl {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate
47		(rac)-Ethyl [methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ^6-sulfanylidene]carbamate
48		(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide
49		[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1
50		[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2

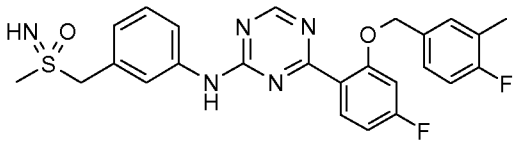
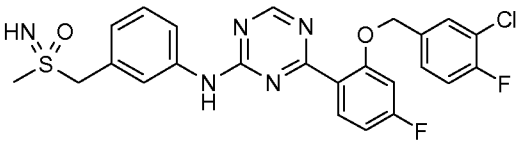
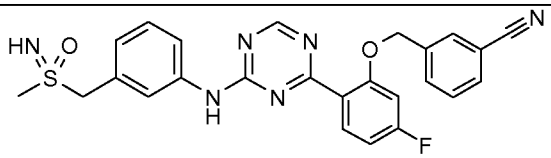
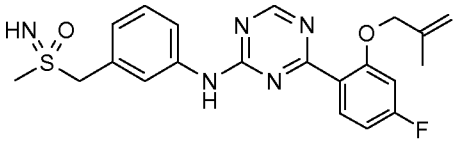
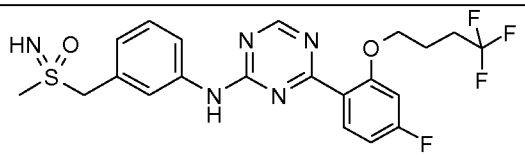
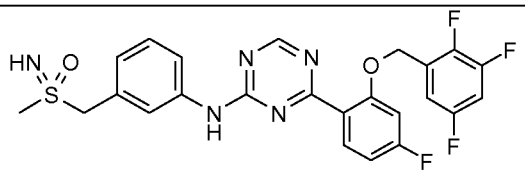
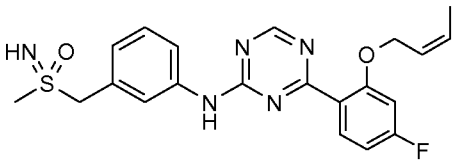
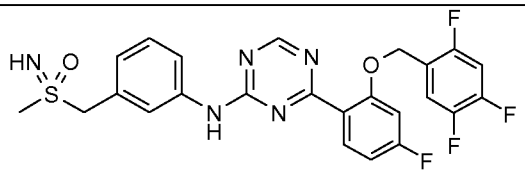
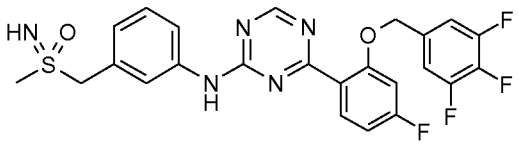
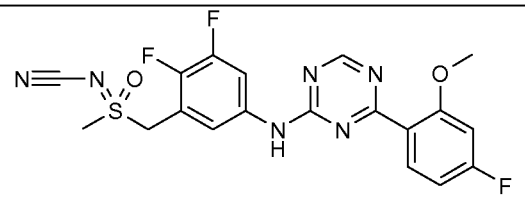
Compound No.	Structure	Nomenclature
51		(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
52		(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
53		4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
54		4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
55		(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
56		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
56.a		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
56.b		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
57		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

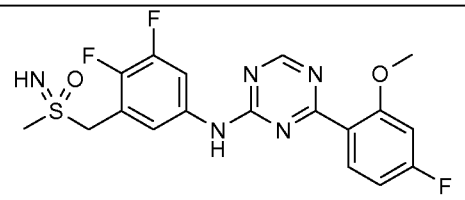
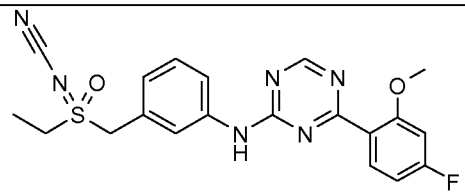
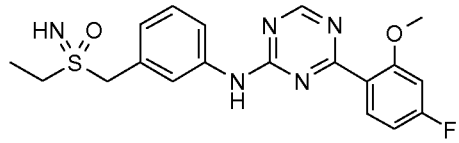
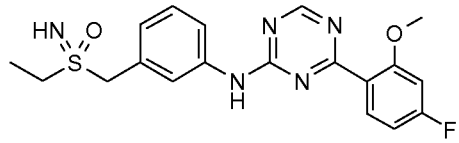
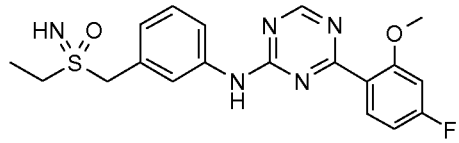
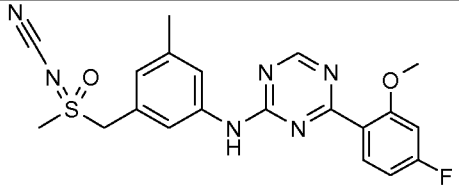
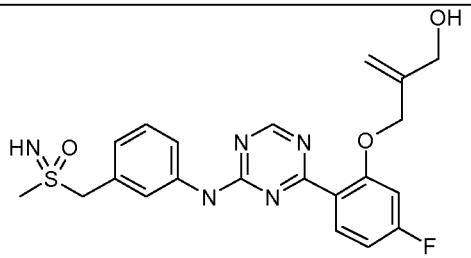
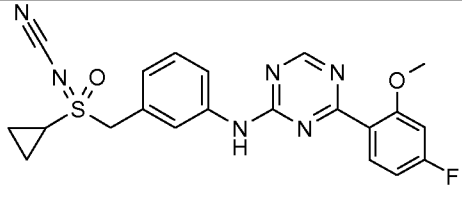
Compound No.	Structure	Nomenclature
58		(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amine
59		(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine
59.a		N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
59.b		N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
60		(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate
61		(rac)-4-{2-[(3,4-Dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
62		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
63		4-[2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of all 4 stereoisomers
64		(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

Compound No.	Structure	Nomenclature
65		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
66		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
67		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
68		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
69		4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of 4 stereoisomers
70		(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide
71		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1
72		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2
73		(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

Compound No.	Structure	Nomenclature
74		4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
75		4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
76		(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
77		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
78		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
79		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
80		(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
81		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
82		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
83		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
84		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2

Compound No.	Structure	Nomenclature
85		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
86		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
87		(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
88		(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
89		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
90		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
91		(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
92		(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
93		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
94		(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
95		(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine

Compound No.	Structure	Nomenclature
96		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
97		(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
98		(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitrile
99		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
100		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
101		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
102		(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
103		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
104		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine
105		(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide

Compound No.	Structure	Nomenclature
106		(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine
107		(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide
108		(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine
109		N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1
110		N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2
111		(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide
112		(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol
113		(rac)-[Cyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide

Results:

Table 2: Inhibition of CDK9 and CDK2 of compounds according to the present invention

The IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in nM or µM, "n.t." means that the compounds have not been tested in this assay.

①: Compound Number

②: CDK9 CDK9/CycT1 kinase assay as described under Method 1. of Materials and Methods

③: CDK2 CDK2/CycE kinase assay as described under Method 2. of Materials and Methods

①	Nomenclature	②	③
1	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	16 nM	2200 nM
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	25 nM	2100 nM
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	16 nM	1700 nM
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	13 nM	1300 nM
5	Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido- λ^6-sulfanylidene}carbamate	4 nM	250 nM
6	4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	3 nM	220 nM
9	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	8 nM	690 nM
10	(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	28 nM	1300 nM
11	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	23 nM	5500 nM
12	(rac) 4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	74 nM	6800 nM
13	4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	93 nM	9500 nM
14	4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	160 nM	13000 nM
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ6-sulfanylidene]-3-methylurea	7 nM	930 nM

①	Nomenclature	②	③
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1	19 nM	1100 nM
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2	14 nM	1200 nM
18	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	33 nM	3900 nM
19	(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	59 nM	2100 nM
20	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	22 nM	2000 nM
21	(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	56 nM	3500 nM
22	4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	91 nM	2800 nM
23	4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	110 nM	5600 nM
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide	11 nM	1800 nM
25	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	28 nM	6300 nM
26	(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	35 nM	4600 nM
27	4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	100 nM	7600 nM
28	4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	89 nM	5900 nM
29	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	13 nM	1200 nM
30	(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	21 nM	940 nM
31	4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	22 nM	670 nM
32	4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	40 nM	1600 nM
33	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	21 nM	3100 nM

①	Nomenclature	②	③
34	(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	68 nM	2200 nM
35	4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	64 nM	3100 nM
36	4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	50 nM	2900 nM
37	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	9 nM	2300 nM
38	(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	14 nM	1600 nM
39	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	29 nM	1500 nM
40	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	25 nM	1800 nM
41	(rac)-N-{3-[(N,S-Dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	36 nM	2600 nM
42	(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	5 nM	1600 nM
43	(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	9 nM	1900 nM
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide	20 nM	1800 nM
45	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	820 nM	9000 nM
46	(rac)-Ethyl {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate	120 nM	11000 nM
47	(rac)-Ethyl [methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ^6-sulfanylidene]carbamate	35 nM	6500 nM
48	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	13 nM	630 nM
49	[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1	7 nM	650 nM
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2	7 nM	430 nM
51	(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	10 nM	430 nM

①	Nomenclature	②	③
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	17 nM	1000 nM
53	4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	16 nM	540 nM
54	4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	16 nM	850 nM
55	(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	10 nM	2200 nM
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	6 nM	410 nM
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	4 nM	560 nM
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	5 nM	560 nM
57	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	370 nM	8300 nM
58	(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	89 nM	5200 nM
59	(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	26 nM	1400 nM
59.a	N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	25 nM	2900 nM
59.b	N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	33 nM	1800 nM
60	(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	13 nM	3300 nM
61	(rac)-4-{2-[(3,4-Dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	15 nM	1200 nM
62	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	220 nM
63	4-[2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of all 4 stereoisomers	99 nM	n.t.
64	(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	15 nM	250 nM
65	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	79 nM	6000 nM
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	24 nM	1600 nM

①	Nomenclature	②	③
67	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	97 nM	6900 nM
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	14 nM	1500 nM
69	4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of 4 stereoisomers	22 nM	3500 nM
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	6 nM	180 nM
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1	6 nM	230 nM
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2	5 nM	240 nM
73	(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	8 nM	820 nM
74	4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	3 nM	590 nM
75	4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	4 nM	450 nM
76	(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	30 nM	3200 nM
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	15 nM	1600 nM
78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	9 nM	580 nM
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	5 nM	440 nM
80	(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	13 nM	1000 nM
81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	23 nM	1500 nM
82	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	360 nM
83	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	2 nM	270 nM
84	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	3 nM	220 nM

①	Nomenclature	②	③
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	9 nM	380 nM
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	8 nM	1400 nM
87	(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	3 nM	680 nM
88	(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	11 nM	1300 nM
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	4 nM	280 nM
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	2 nM	260 nM
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	29 nM	2300 nM
92	(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	4 nM	250 nM
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	2000 nM
94	(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	3 nM	230 nM
95	(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	21 nM	1800 nM
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	3 nM	350 nM
97	(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	3 nM	200 nM
98	(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitrile	3 nM	180 nM
99	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	2 nM	250 nM
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	6 nM	1300 nM
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	4 nM	500 nM
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	800 nM

①	Nomenclature	②	③
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	1200 nM
104	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	2 nM	54 nM
105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	3 nM	140 nM
106	(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	7 nM	400 nM
107	(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	4 nM	360 nM
108	(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	8 nM	1000 nM
109	N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	24	780
110	N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	9	1100
111	(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	3 nM	250 nM
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol	4 nM	730 nM
113	(rac)-[Cyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	2nM	300nM

Table 3: Inhibition of proliferation of HeLa, HeLa/MaTu/ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 and B16F10 cells by compounds according to the present invention. Determined as described above (Method 3. of Materials and Methods section). All IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in nM, "n.t." means that the compounds have not been tested in this assay.

①: Compound Number

②: Inhibition of HeLa cell proliferation

③: Inhibition of HeLa/MaTu/ADR cell proliferation

④: Inhibition of NCI-H460 cell proliferation

⑤: Inhibition of DU145 cell proliferation

⑥: Inhibition of Caco-2 cell proliferation

⑦: Inhibition of B16F10 cell proliferation

①	Nomenclature	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	1000	380	360	390	390	360
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	1100	400	1300	740	1300	1000
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	970	440	1200	670	1300	1000
5	Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate	100	270	210	260	250	270
6	4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	<100	200	160	180	270	250
9	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	400	960	980	900	800	1000
10	(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea	390	940	1000	370	1000	620
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1	950	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2	580	600	540	580	800	410
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide	490	520	760	680	710	940
25	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
29	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	510	760	720	540	760	960
30	(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1200	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
37	(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	630	750	920	500	810	720

①	Nomenclature	②	③	④	⑤	⑥	⑦
39	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
40	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
42	(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	610	520	370	590	680	680
43	(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	590	1100	530	800	1100	800
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
48	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	330	400	410	280	420	320
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2	260	190	310	140	350	250
51	(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate	300	240	230	240	290	340
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	410	140	650	340	690	550
55	(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1000	850	980	990	890	n.t.
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	370	780	350	370	860	470
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	350	270	340	340	430	340
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	540	540	470	400	540	390
59	(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
59.a	N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

59.b	N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
64	(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	400	280	360	290	350	320
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1700	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	410	3000	1100	460	1300	740
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	150	120	230	79	170	130
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1	100	120	160	120	130	110
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2	71	120	160	110	190	160
73	(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	240	280	260	200	300	150
74	4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	310	340	330	360	390	340
75	4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	260	210	220	170	310	240
76	(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	470	630	560	480	300	520
78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	650	260	390	370	760	500
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	440	350	420	380	390	370
80	(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	730	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
82	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	180	190	180	130	180	150
83	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	110	640	180	180	210	220
84	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	120	340	180	180	180	210
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	330	560	230	190	51	280
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
87	(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	560	450	570	610	800	590
88	(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	380	700	890	730	780	810
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	470	450	370	420	520	470
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	170	100	110	110	80	100
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
92	(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	470	360	170	380	430	390
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	680	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
94	(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	110	190	200	140	220	180

95	(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
97	(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	940	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
98	(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitrile	140	260	120	120	150	130
99	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	120	180	150	120	230	200
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	920	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	330	350	360	340	240	340
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl) methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	340	140	150	95	160	140
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
104	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	110	240	110	120	150	120
105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	110	71	130	120	81	140
107	(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	230	340	450	280	500	300
108	(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
111	(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide	100	170	270	110	220	130
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol	330	390	320	300	350	320

Table 4: Thermodynamic solubility of compounds according to the present invention in water at pH 6.5 as determined by the equilibrium shake flask method described under Method 4. of Materials and Methods.

①: Compound Number

②: Solubilty in mg/l.

①	Nomenclature	②
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	601
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	479
10	(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	130
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1	323
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2	429
22	4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	787
23	4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	888
31	4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	1000
32	4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	1000
39	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	819
40	4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	865
49	[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1	88
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2	126
54	4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	120
73	(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	1220

①	Nomenclature	②
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	256
88	(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	884
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine	104

Table 5: Inhibition of Carbonic anhydrase-1 and Carbonic anhydrase-2 as determined by the Carbonic anhydrase Assay described above

①: Compound Number

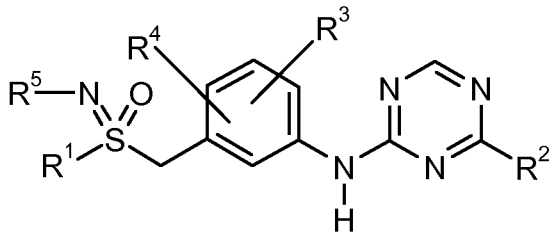
②: Inhibition of Carbonic anhydrase-1: the IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in (mol/l)

③ Inhibition of Carbonic anhydrase-2: the IC_{50} (inhibitory concentration at 50% of maximal effect) values are indicated in (mol/l)

①	Nomenclature	②	③
3	4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1	>1.0E-05	>1.0E-05
4	4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2	>1.0E-05	>1.0E-05

Patent claims

1. A compound of general formula (**I**)

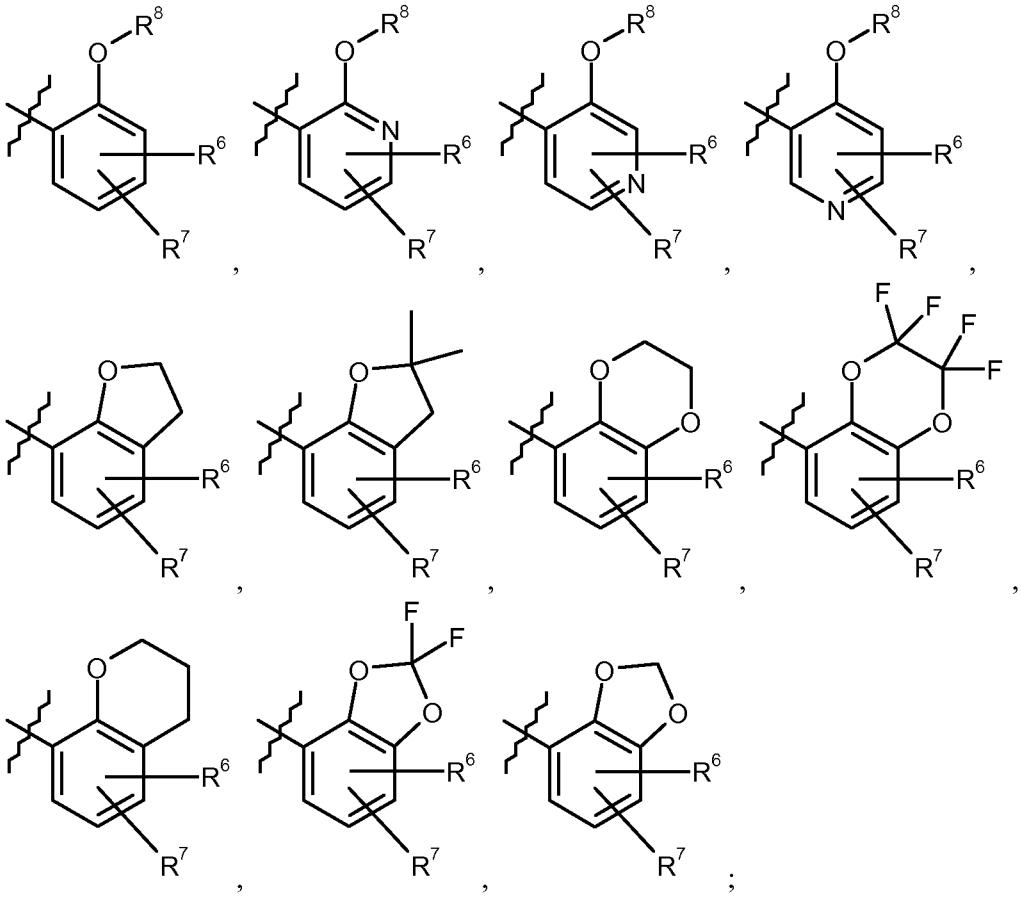


(I) , wherein

R^1 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocyclyl-, phenyl, heteroraryl, phenyl-C_1-C_3-alkyl- or heteroaryl-C_1-C_3-alkyl-,

wherein said group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of hydroxy, cyano, halogen, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_6-alkoxy-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -S(O)$_2$$R^9$, -C(O)N$R^{10}$$R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl

wherein said C_1-C_6-alkyl- C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, hydroxy, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines , halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl,

wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, cyano, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

b) a C_3-C_7-cycloalkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-;

c) a heterocyclyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-;

d) a phenyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

e) a heteroaryl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

f) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

g) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-, C_1-C_3-alkoxy-;

R^9 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, benzyl or heteroaryl wherein said group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines , halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

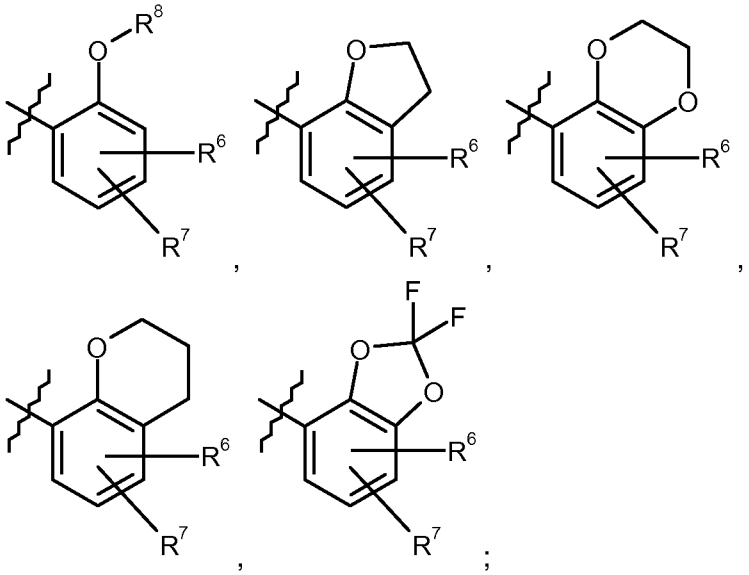
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl wherein said C_1-C_6-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, hydroxy, C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-alkoxy-, amino, alkylamino-, dialkylamino-, acetylamino-, N-methyl-N-acetylamino-, cyclic amines , halo-C_1-C_3-alkyl-, C_1-C_3-fluoroalkoxy-;

or its salts, solvates or salts of solvates.

2. The compound according to claim 1, wherein

R^1 represents a group selected from C_1-C_6-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl- or heterocyclyl-;

R^2 represents a group selected from



R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or a C_1-C_3-alkyl-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -S(O)$_2$$R^9$, -C(O)N$R^{10}$$R^{11}$, C_1-C_6-alkyl-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two or three substituents, selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl, heteroaryl,

wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, heterocycyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-;

b) a phenyl group;

c) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which phenyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, cyano, C_1-C_3-alkyl-, halo-C_1-C_3-alkyl-;

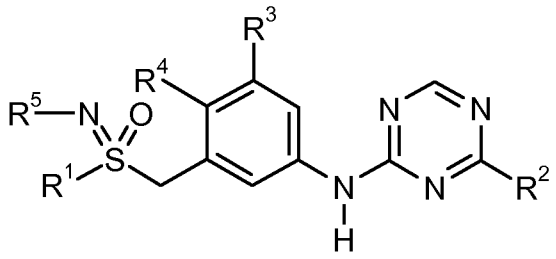
d) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which heteroaryl group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen or C_1-C_6-alkyl-;

or its salts, solvates or salts of solvates.

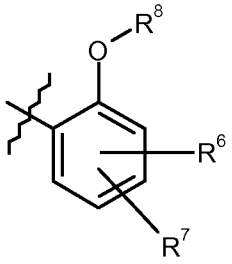
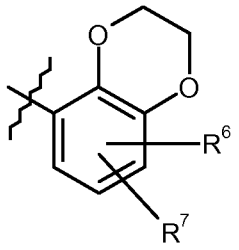
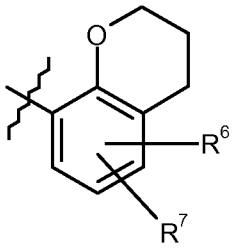
3. The compound according to claim 1 or 2 of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a C_1-C_6-alkyl- or C_3-C_7-cycloalkyl- group;

R^2 represents a group selected from


, 
, 
;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom, C_1-C_3-alkyl-;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a C_1-C_{10}-alkyl group, which is optionally substituted with one or two substituents, selected from the group consisting of hydroxy, C_2-C_3-alkenyl-, C_2-C_3-alkynyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl, heteroaryl, wherein said C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl or heteroaryl group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

b) a phenyl-C_1-C_3-alkyl- group, which phenyl group is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of halogen, cyano, halo-C_1-C_3-alkyl-;

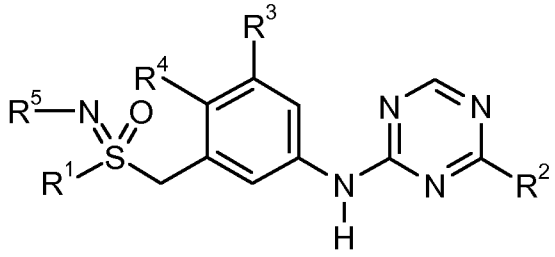
c) a heteroaryl-C_1-C_3-alkyl- group, which heteroaryl group is optionally substituted with one substituent selected from the group consisting of halogen;

R^9 represents a C_1-C_6-alkyl group;

R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or its salts, solvates or salts of solvates.

4. The compound according to claim 1, 2 or 3 of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl-, 2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl-, 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-, 2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl ;

R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

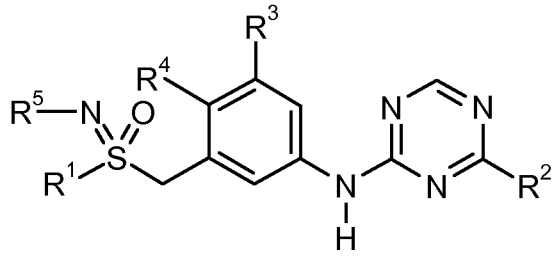
R^4 represents a group selected from a hydrogen atom, chloro atom;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 represents a group selected from methyl or ethyl;

or its salts, solvates or salts of solvates.

5. The compound according to claim 1, 2, 3 or 4 of general formula (**Ia**)



(Ia) , wherein

R^1 represents a group selected from methyl;

R^2 represents a group selected from 4-fluoro-2-methoxyphenyl- or 4,5-difluoro-2-methoxyphenyl-;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a hydrogen atom;

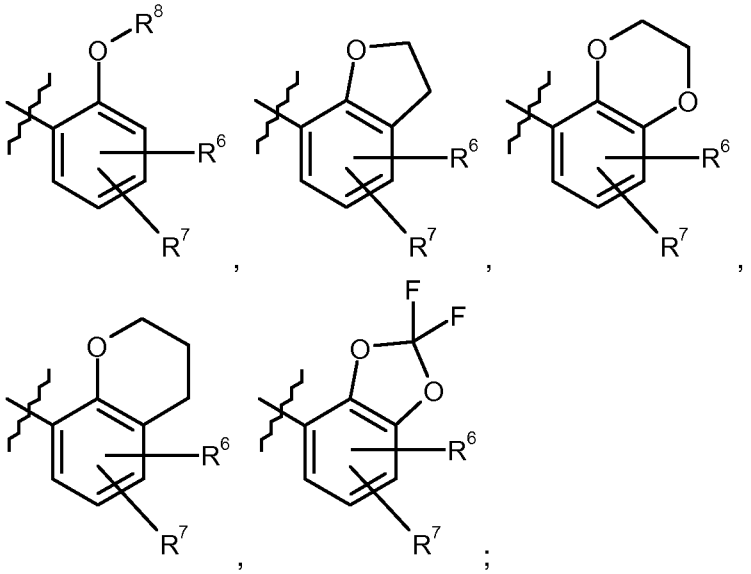
R^5 represents a hydrogen atom;

or its salts, solvates or salts of solvates.

6. The compound according to claim 1 or 2, wherein

R^1 represents a group selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, tetrahydro-2H-pyranyl-;

R^2 represents a group selected from



;

R^3, R^4 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or methyl;

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ or C_1-C_6-alkyl-;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom;

R^8 represents a group selected from

a) a methyl, ethyl propyl or butyl group, which group is optionally substituted with one or two or three substituents, selected from the group consisting of halogen , hydroxy, ethenyl, propenyl, ethynyl-, propynyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl, tetrahydro-2H-pyranyl-, phenyl,

pyridinyl-, thiazolyl-, oxazolyl, wherein said phenyl or pyridinyl- group is optionally substituted with one, two or three substituents, identically or differently, selected from a fluoro or chloro atom, cyano, methyl, or trifluoromethyl;

b) a ($^2H_2$)methyl group substituted with a ($^2H_5$)phenyl group;

c) a phenyl group;

d) a benzyl group, which phenyl ring is optionally substituted with one or two or three substituents, identically or differently, selected from the group consisting of a fluoro atom, chloro atom, cyano, methyl or trifluoromethyl-;

e) a pyridin-2-ylmethyl- group, which pyridin is optionally substituted with one fluoro atom;

f) a pyridin-3-ylmethyl- group, which pyridin is optionally substituted with one fluoro atom;

g) a pyridin-4-ylmethyl- group, which pyridin is optionally substituted with one fluoro atom;

h) a thiazolylmethyl- group;

i) an oxazolylmethyl- group

R^9 represents a methyl or ethyl group;

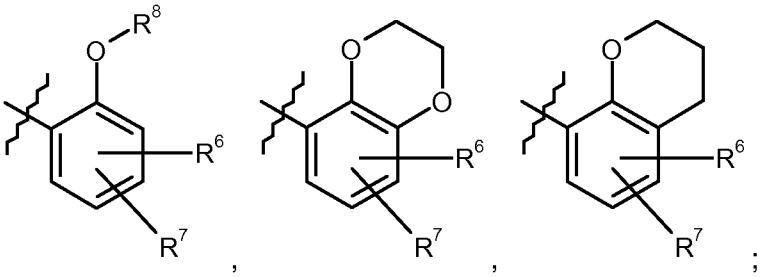
R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, methyl;

or its salts, solvates or salts of solvates.

7. The compound according to any one of claims 1, 2 or 3, wherein

R^1 represents a methyl or ethyl or cyclopropyl group;

R^2 represents a group selected from



;

R^3 represents a group selected from a hydrogen atom, fluoro atom, chloro atom or methyl;

R^4 represents a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom

R^5 represents a group selected from a hydrogen atom, cyano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 represent, independently from each other, a group selected from a hydrogen atom or fluoro atom;

R^8 represents a group selected from

methyl, ethyl, prop-2-en-1-yl-, 2-methylprop-2-en-1yl-, 2-(hydroxymethyl)prop-2-en-1-yl-, (2Z)-but-2-en-1-yl-, prop-2-yn-1yl-, but-2-yn-1yl-, cyclohexylmethyl-, benzyl-, 3-cyanobenzyl-, 3-fluorobenzyl-, 3-chlorobenzyl-, 4-fluorobenzyl-, 4-chlorobenzyl-, 3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl-, 3-chloro-5-fluorobenzyl-, pyridin-4-yl-, 2-fluoropyridin-4-yl-, 2,3,5-trifluorobenzyl-, 3,4,5-trifluorobenzyl-.

R^9 represents a methyl or ethyl group;

R^{10}, R^{11} represent, independently from each other, a group selected from hydrogen, C_1-C_6-alkyl-;

or its salts, solvates or salts of solvates.

8. The compound according to claim 1, which is selected from

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl {[3-({4-[2-(benzyloxy)-4-fluorophenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate,

(rac)-4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-[2-(Benzyloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(4-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac) 4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(4-Chloro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 1,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]-3-methylurea; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(5-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]acetamide,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(2-Methoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3,4-dihydro-2H-chromen-8-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(3,4-Dihydro-2H-chromen-8-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido- λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-7-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-{2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]methanesulfonamide,

(rac)-Ethyl [(3-{[4-(3-chloro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-Ethyl {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethoxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)benzyl](methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene}carbamate,

(rac)-Ethyl [methyl(oxido)(3-{[4-(2-phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1,

[(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2,

(rac)-Ethyl [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)-oxido-λ^6-sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, enantiomer 1,

4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-{3-fluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(Cyclohexylmethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-N-(3-{[S-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)sulfonimidoyl]methyl}phenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-{4-Chloro-3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-Ethyl [{3-[(4-{2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]benzyl}(methyl)oxido-λ^6- sulfanylidene]carbamate,

(rac)-4-{2-[(3,4-Dichlorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)phenyl($^2H_2$)methyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[2-(1-cyclopentylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-N-{3-Chloro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-2-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(pyridin-4-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorophenyl)ethoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine, mixture of 4 stereoisomers,

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 1,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl-λ6-sulfanylidene]cyanamide; enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-[2-(But-2-yn-1-yloxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-[2-(2-Cyclopropylethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-thiazol-5-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropyridin-4-yl)methoxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-yloxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(2-Ethoxy-4-fluorophenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]oxy}phenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxyphenyl)-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ylmethoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroethoxy)-4-fluorophenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-methylbenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)benzonitrile,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-methylprop-2-en-1-yl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)phenyl]-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-yloxy]-4-fluorophenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobenzyl)oxy]phenyl}-N-{3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine,

(rac)-[Ethyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

(rac)-N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine

N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 1,

N-{3-[(S-ethylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-amine; enantiomer 2,

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}-5-methylbenzyl)(methyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-methylsulfonimidoyl)methyl]phenyl}amino)-1,3,5-triazin-2-yl]phenoxy}methyl)prop-2-en-1-ol,

(rac)-[Cyclopropyl(3-{[4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]amino}benzyl)oxido-λ^6-sulfanylidene]cyanamide,

or its salts, solvates or salts of solvates.

9. A compound of general formula (**I**) or (**Ia**) according to any one of claims 1 to 8 for the treatment and/or prophylaxis of hyper-proliferative disorders, virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases.

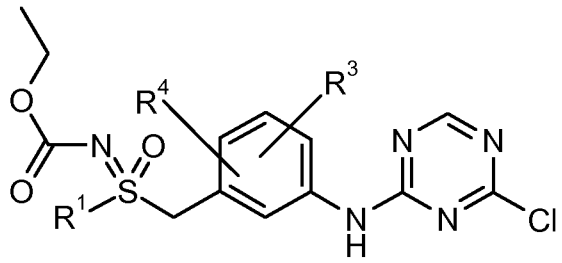
10. A pharmaceutical combination comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 in combination with at least one or more further active ingredients.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 in combination with an inert, nontoxic, pharmaceutically suitable adjuvant.

12. The pharmaceutical combination according to claim 10 for the treatment and/or prophylaxis of hyper-proliferative disorders, virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases.

13. The pharmaceutical composition according to claim 11 for the treatment and/or prophylaxis of hyper-proliferative disorders, virally induced infectious diseases and/or of cardiovascular diseases.

14. A compound of general formula (**3**)

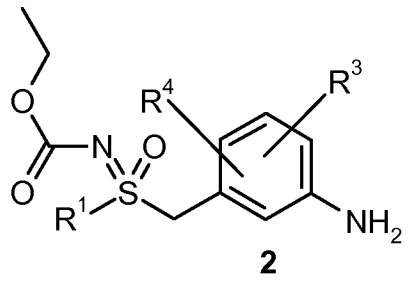


3

, wherein

R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) according to any one of claims 1 to 7.

15. A compound of general formula (**2**)

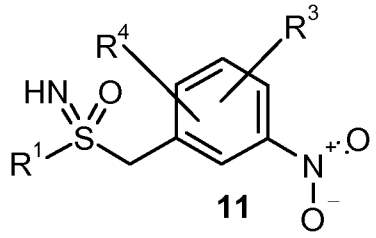


2

, wherein

R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) according to any one of claims 1 to 7.

16. A compound of general formula (**11**)

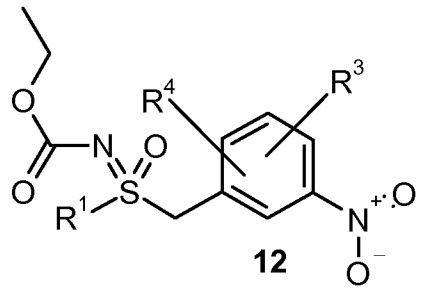


11

, wherein

R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) according to any one of claims 1 to 7.

17. A compound of general formula (**12**)



12

, wherein

R^1, R^3 and R^4 are as defined for the compound of general formula (**I**) or (**Ia**) according to any one of claims 1 to 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C311/13 C07D251/16 C07D251/22 A61K31/53 A61P9/00
A61P31/00 C07D401/12 C07D405/04 C07D405/12 C07D413/12
C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/079933 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BECKWITH ROHAN ERIC JOHN [US]; CURTIS DANIEL TIM [US) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application claims 1, 45, 51; compounds 47, 99-104, 153	1-17
A	WO 2009/118567 A2 (UNIV NOTTINGHAM [GB]; FISCHER PETER MARTIN [GB]; WANG SHUDONG [GB]; ZA) 1 October 2009 (2009-10-01) claims 1, 16, 18; compound 2.4	1-17
A	WO 2005/037800 A1 (SCHERING AG [DE]; LUECKING ULRICH [DE]; KRUEGER MARTIN [DE]; JAUTELAT) 28 April 2005 (2005-04-28) claims 1, 16, 18, 21	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June 2012	22/06/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Moriggi, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/059399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079933 A2	03-07-2008	AU 2007336933 A1	03-07-2008
		CA 2672518 A1	03-07-2008
		CN 101568529 A	28-10-2009
		EA 200900799 A1	30-12-2009
		EP 2094682 A2	02-09-2009
		JP 2010514689 A	06-05-2010
		KR 20090091306 A	27-08-2009
		US 2010048597 A1	25-02-2010
		WO 2008079933 A2	03-07-2008
WO 2009118567 A2	01-10-2009	CN 102143953 A	03-08-2011
		US 2011092490 A1	21-04-2011
		WO 2009118567 A2	01-10-2009
WO 2005037800 A1	28-04-2005	AR 046119 A1	23-11-2005
		AT 427939 T	15-04-2009
		AU 2004281960 A1	28-04-2005
		BR PI0415421 A	05-12-2006
		CA 2542492 A1	28-04-2005
		CN 1867553 A	22-11-2006
		CR 8363 A	07-12-2006
		DE 10349423 A1	16-06-2005
		DK 1673352 T3	06-07-2009
		EC SP066568 A	17-10-2006
		EP 1673352 A1	28-06-2006
		ES 2324475 T3	07-08-2009
		HR 20090348 T1	30-09-2009
		IL 174952 A	28-02-2011
		JP 4700006 B2	15-06-2011
		JP 2007508354 A	05-04-2007
		KR 20060122860 A	30-11-2006
		ME P15808 A	10-06-2010
		MX PA06004091 A	27-06-2006
		MY 140291 A	31-12-2009
		NZ 546510 A	25-09-2009
		PE 09072005 A1	02-11-2005
		PT 1673352 E	19-06-2009
		RS 20060264 A	05-06-2008
		SI 1673352 T1	31-08-2009
		US 2010076000 A1	25-03-2010
		WO 2005037800 A1	28-04-2005
		ZA 200603885 A	26-09-2007

4-ARIL-N-FENIL-1,3,5-TRIAZIN-2-AMINAS QUE CONTIENEN UN GRUPO SULFOXIMINA

La presente invención se relaciona con 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina y que presentan la fórmula general (**I**) o (**Ia**), con métodos para prepararlas, con su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y con compuestos intermediarios útiles para preparar los compuestos de la fórmula general (**I**) o (**Ia**).

Las proteínas de la familia de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son reguladores fundamentales del ciclo celular (lo que se aplica a las CDK del ciclo celular), participan en la regulación de la transcripción de los genes (lo que se aplica a las CDK de la transcripción) y cumplen otras funciones. Para ejercer sus efectos, las CDK deben activarse, lo cual puede ocurrir a través de la asociación con una subunidad reguladora, que suele ser una ciclina. Las CDK del ciclo celular, que incluyen el complejo de la CDK1 y la ciclina B, el complejo de la CDK2 y la ciclina A, el complejo de la CDK2 y la ciclina E, el complejo de la CDK4 y la ciclina D y el complejo de la CDK6 y la ciclina D, son activadas consecutivamente para participar en el ciclo celular. Las CDK de la transcripción, que incluyen el complejo de la CDK9 y la ciclina T y el complejo de la CDK7 y la ciclina H, regulan la actividad de la ARN polimerasa

II cuando se fosforila el dominio en su extremo carboxilo (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de la CDK9 y una de cuatro ciclinas posibles, la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b.

Mientras que la CDK9 (que tiene la identificación del banco de genes del NCBI 1025) solamente participa en la regulación de la transcripción, la CDK7 también participa en la regulación del ciclo celular, donde cumple la función de una quinasa que activa otras CDK (CAK).

La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II comienza cuando se ensambla el complejo previo al inicio en la región promotora, después de lo cual los residuos de serina 5 y 7 del CTD son fosforilados por la CDK7/ciclina H. En la mayoría de los genes, la ARN polimerasa II deja de transcribir el ARNm una vez que se ha desplazado 20-40 nucleótidos a lo largo del ADN que hace las veces de molde. Esta pausa que realiza la ARN polimerasa II cerca del promotor es mediada por factores negativos para la continuación de la transcripción, y se reconoce que es un mecanismo de control importante para regular la expresión de los genes que son inducidos rápidamente en respuesta a diversos estímulos (Cho et al., Cell Cycle **2010**, 9, 1697). El P-TEFb cumple una función crucial en la resolución de la pausa que se induce cerca del promotor, ya que media en la transición hasta un estado de continuación de la producción, para lo cual se fosforila el residuo de serina 2 del CTD y se fos-

forilan y se inactivan los factores negativos para la continuación de la transcripción.

La actividad del propio P-TEFb es regulada por diversos mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb en las células toma la forma de un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (que se abrevia ARNnp 7SK), la proteína relacionada con La 7 (LARP7/PIP7S) y las proteínas que pueden ser inducidas por la hexametilen bis-acetamida 1 y 2 (HEXIM1/2, He et al., Mol. Cell **2008**, 29, 588). La porción restante del P-TEFb toma la forma de un complejo activo que contiene una proteína que comprende un dominio con bromo Brd4 (Yang et al., Mol. Cell **2005**, 19, 535). A través de una interacción con las histonas acetiladas, la Brd4 recluta el P-TEFb hacia las áreas de la cromatina en las que ha de ocurrir la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con los reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional. El P-TEFb unido al complejo con el ARNnp 7SK constituye una reserva desde la cual puede liberarse el P-TEFb activo sobre la base de la demanda de la transcripción en las células y de la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. **2006**, 70, 646). Además, la actividad del P-TEFb es regulada por diversas modificaciones que ocurren después de la traducción, que pueden incluir la fosforilación, la desfosforilación, la ubiquitinación y la acteilación (puede ha-llarse una revisión en Cho et al., Cell Cycle **2010**, 9, 1697).

Una actividad desregulada de la quinasa CDK9 puede provocar una falta de regulación en el heterodímero del P-TEFb, lo que puede observarse en el contexto de diversos trastornos patológicos en los seres humanos, tales como las enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, el cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares.

Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo que es mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células (la apoptosis). Pueden hallarse niveles elevados de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos. Estas proteínas dan como resultado una supervivencia prolongada de las células tumorales, lo que implica una resistencia a la terapia. Se demostró que, mediante la inhibición de la actividad de quinasa del P-TEFb, era posible reducir la actividad de transcripción de la ARN polimerasa II, lo que daba como resultado una declinación en la cantidad de proteínas antiapoptóticas, especialmente de Mcl-1 y XIAP, que presentan una vida media breve, con lo que podía inducirse la apoptosis de las células tumorales. Otras proteínas diversas que están asociadas al fenotipo de los tumores transformados (tales como Myc, NF-kB, los transcriptos que responden a los genes o las quinasas mitóticas) son proteínas que tienen vidas medias breves o que están codificadas por transcriptos con vidas medias breves, que son sensibles a las reducciones en la actividad de la ARN polimerasa II que

pueden provocarse a través de la inhibición del P-TEFb (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. **2008**, 29, 302).

Diversos virus aprovechan la maquinaria de transcripción de la célula huésped para transcribir su propio genoma. Por ejemplo, la ARN polimerasa II del VIH-1 es reclutada hacia la región promotora en la LTR del virus. La proteína activadora de la transcripción del virus (Tat) se une a los transcriptos nacientes del virus, lo que da como resultado la anulación de la pausa en la actividad de la ARN polimerasa II que se induce cerca del promotor. En este proceso, se recluta el P-TEFb, que es el responsable de promover la continuación de la transcripción. Además, la proteína Tat provoca un incremento en la fracción del P-TEFb activo, ya que merced a su acción se reemplazan las proteínas que inhiben el P-TEFb, HEXIM1 y 2, en el complejo del ARNnp 7SK. A través de los estudios recientes, se ha demostrado que la inhibición de la actividad de quinasa del P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación del VIH-1, y que para ello, pueden emplearse concentraciones de los inhibidores de quinasas que no resultan tóxicas para las células huésped (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. **2008**, 29, 302). De manera similar, se ha descripto el reclutamiento del P-TEFb mediado por proteínas de otros virus, tales como el virus de Epstein-Barr que está asociado a las células B cancerosas, donde la proteína antigénica nuclear EBNA2 interactúa con el P-TEFb (Bark-

Jones et al., Oncogene **2006**, 25, 1775), y el virus linfotrópico de las células T humanas del tipo 1 (HTLV-1), donde el activador de la transcripción Tax es el responsable del reclutamiento del P-TEFb (Zhou et al., J. Virol. **2006**, 80, 4781).

La hipertrofia cardiaca, que es la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y a la presión (lo que puede ocurrir en presencia de estrés hemodinámico, por ejemplo, de hipertensión o de un infarto de miocardio), puede dar como resultado una insuficiencia cardiaca y la muerte a largo plazo. Se ha demostrado que la hipertrofia cardiaca está asociada a una actividad de transcripción incrementada y a una fosforilación más elevada del CTD de la ARN polimerasa II en las células del músculo cardiaco. Se descubrió que el P-TEFb es activado cuando se disocia del complejo inactivo con el ARNnp 7SK y HEXIM1 y 2. Sobre la base de estos descubrimientos, puede inferirse que la inhibición farmacológica de la actividad de quinasa del P-TEFb podría servir como un abordaje terapéutico para tratar la hipertrofia cardiaca (puede hallarse una revisión en Dey et al., Cell Cycle **2007**, 6, 1856).

En resumen, sobre la base de la abundante evidencia disponible, puede concluirse que la inhibición selectiva de la actividad de la quinasa CDK9 en el heterodímero del P-TEFb (que comprende una quinasa CDK9 y una de las siguientes ciclinas: la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b) representa un abordaje innovador para tratar

enfermedades como el cáncer, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón. La CDK9 pertenece a una familia que comprende al menos 13 quinasas relacionadas estrechamente, de las cuales las que pertenecen al subgrupo de las CDK del ciclo celular cumplen diversas funciones en la regulación de la proliferación de las células. Por lo tanto, resulta lógico esperar que la inhibición de las CDK del ciclo celular (por ejemplo, la CDK1/ciclina B, la CDK2/ciclina A, la CDK2/ciclina E, la CDK4/ciclina D o la CDK6/ciclina D) y de la CDK9 afecte a los tejidos que presentan una proliferación normal, tales como la mucosa in-testinal, los órganos linfáticos y hematopoyéticos y los órganos reproductivos. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de la quinasa CDK9, se necesitan moléculas que presenten una selectividad elevada por la CDK9.

Los inhibidores de las CDK en general y los inhibidores de la CDK9 en particular se describen en diversas publicaciones, algunas de las cuales se enumeran a continuación.

En WO2008129070 y en WO2008129071 se describen aminopirimidinas 2,4-disustituidas que pueden usarse como inhibidores de las CDK en general. También se menciona que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de la CDK9 (WO2008129070) y como inhibidores de la CDK5 (WO2008129071), pero no se proveen valores específicos para la IC50 sobre la CDK9 (WO2008129070) o sobre la CDK5 (WO200812971).

En WO2008129080 se describen aminopirimidinas 4,6-

disustituidas y se demuestra que estos compuestos presentan efectos de inhibición sobre la actividad de diversas quinasas de proteínas, tales como la CDK1, la CDK2, la CDK4, la CDK5, la CDK6 y la CDK9, con una preferencia por la inhibición de la CDK9 (ejemplo 80).

En EP1218360 B1 se describen derivados de triazinas que pueden usarse como inhibidores de quinasas, pero no se describen inhibidores potentes o selectivos de la CDK9.

En WO2008079933 se describen derivados de aminopiridinas y de aminopirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la CDK1, de la CDK2, de la CDK3, de la CDK4, de la CDK5, de la CDK6, de la CDK7, de la CDK8 o de la CDK9.

En WO2011012661 se describen derivados de aminopiridinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK.

En Wang et al. (Chemistry and Biology **2010**, 17, 1111-1121) se describen 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK de la transcripción, que presentan actividad anticancerosa en diversos modelos basados en animales.

En WO2004009562 se describen triazinas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de quinasas. Se proveen datos sobre determinados compuestos que inhiben la CDK1 y la CDK4, pero no se provee información acerca de la CDK9.

En WO2004072063 se describen heteroaril pirroles sustituidos (pirimidinas y triazinas) que pueden usarse como inhibidores de quinasas de proteínas como la ERK2, la GSK3, la PKA o la CDK2.

En WO2010009155 se describen derivados de triazinas y de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la histona desacetilasa y/o de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Se proveen datos sobre determinados compuestos que pueden inhibir la CDK2.

En WO2003037346 (que corresponde a US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1 y US2003153570A1) se describen aril triazinas y sus usos, que abarcan la inhibición de la actividad de la beta aciltransferasa de ácido lisofosfatídico (LPAAT-beta) y/o de la proliferación de determinadas células tumorales.

En WO2008025556 se describen carbamil sulfoximidas que presentan un núcleo de pirimidina y que son útiles como inhibidores de quinasas. No se provee información acerca de la CDK9.

En WO2002066481 se describen derivados de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la quinasas dependientes de ciclinas, pero no se menciona la CDK9 y no se provee información acerca de ella.

En WO2008109943 se describen compuestos que son fenil aminopiri(mi)dinas y su uso como inhibidores de quinasa, particularmente como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En WO2009032861 se describen pirimidinil aminas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de la quinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que compren-

den núcleos de pirimidinas.

En WO2011046970 se describen compuestos que son amino-pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de TBKL y/o de IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

A pesar de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, subsiste la necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 que puedan usarse para tratar enfermedades como los trastornos hiperproliferativos, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón, que presenten una o más ventajas con relación a los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, tales como una actividad y/o una eficacia mejoradas, un perfil de selectividad por las quinasas que sea beneficioso en el contexto de las aplicaciones terapéuticas, un perfil de efectos colaterales mejorado, en el que dichos efectos colaterales presenten intensidades reducidas, una (cito)toxicidad reducida, propiedades fisicoquímicas superiores, lo que abarca la solubilidad en agua o en los fluidos corporales, o mejores propiedades farmacocinéticas, con el propósito, por ejemplo, de reducir la dosis o simplificar el esquema de dosificación.

Un objeto particular de la invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, presenten una mayor solubilidad en agua.

Un objeto particular de la invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los com-puestos

que se describen en los antecedentes técnicos, presenten una mayor selectividad por el complejo de la CDK9 y la ciclina T1 (con relación al complejo de la CDK2 y la ciclina E).

Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presenten una potencia incrementada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podrá demostrarse a través de una IC50 con un menor valor sobre la CDK9/ciclina T1), en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

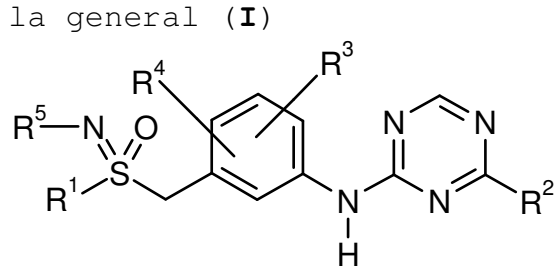
Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presenten una actividad antiproli-ferativa mejorada sobre una o más líneas de células tumorales, p.ej., sobre HeLa o sobre DU145, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presenten un perfil de efectos colaterales mejorado, por ejemplo, que produzcan una inhibición reducida de las anhidrasas carbónicas 1 y 2, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

Sobre la base de lo anterior, otro objeto de la presente invención es proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, presenten una solubilidad incrementada en agua, una selectividad elevada por la CDK9/ciclina T1 (con relación a la CDK2/ciclina E), una potencia incremen-

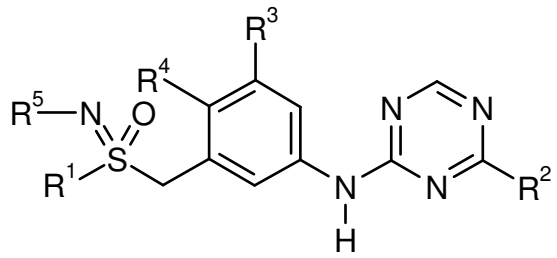
tada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podrá demostrarse a través de una IC50 con un menor valor sobre el complejo de la CDK9 y la ciclina T1) y/o una actividad antiproliferativa mejorada sobre una o más líneas de células tumorales, por ejemplo, sobre HeLa o sobre DU145.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**)



(I)

o de fórmula general (**Ia**)

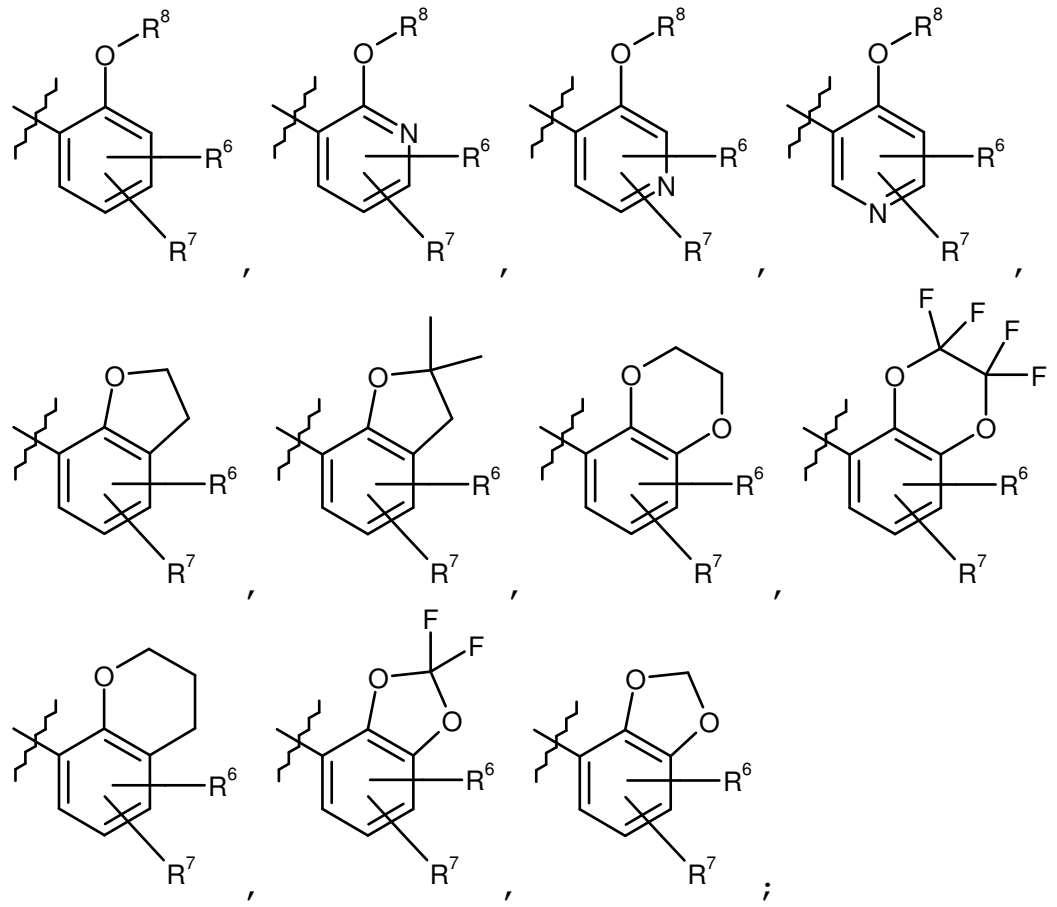


(Ia) , donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heterorarilo, fenil-C_1-C_3-alquilo o heteroaril-C_1-C_3-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, halo-C_1-C_3-alquilo,C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquila-

mino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, ciclicaminas, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1-C_{10}-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,donde dicho grupo C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo,C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

b) un grupo C_3-C_7-cicloalquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano,

C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo;

c) un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo;

d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-

f) un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino,

acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

g) un grupo heteroaril-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

R^9 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo,

C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de las fórmulas que se describen más adelante que están comprendidos por la fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están comprendidos por la fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) y que se mencionan más adelante como formas de realización ejemplificativas y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están comprendidos por la fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) y se mencionan más adelante no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención por lo tanto se relaciona con los enantiómeros o diastereómeros y las mezcas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de maneras conocidas a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pudieran encontrarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o

como un ácido libre, o como un zwitterion, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, tanto una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológi-camente aceptable particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológicamente aceptable usada comúnmente en farmacia.

Las sales preferidas en la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también se incluyen las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para la aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término “sal fisiológicamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida orgánica o inorgánica relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de aidción ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, como p.ej. ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-

hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, a modo de ejemplos preferidos, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de C, a modo de ejemplos preferidos, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)amino-metano, amino-

propanodiol, base de Sovak, y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los grupos básicos que contienen ni-trógeno pueden cuaternizarse con agentes como alquilhaluros inferiores como por ejemplo metilo, etilo, propilo, y butilcloruros, -bromuros y -ioduros; dialquilsulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilsulfatos, haluros de cadena larga como por ejemplo decilo, laurilo, miristilo y estearilcloruros, -bromuros y -ioduros, aralquilhaluros como bencilo y fenetilbromuros y otros.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales aisladas, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

El término “solvatos” se utiliza en la invención para aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con las moléculas del solvente por coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se lleva a cabo con agua. Se prefieren los hidratos como solvatos en la presente invención.

La invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden

incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y iodo, como por ejemplo ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Ancho, ^{123}I, ^{124}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos como por ejemplo ^{3}H o ^{14}C, son útiles en estudios de distribución tisular de drogas y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados y de carbono 14, por ejemplo, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como por ejemplo deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su gran estabilidad metabólica, por ejemplo, alta vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la materia como por ejemplo por medio de los métodos ilustrativos o por medio de preparaciones descritas en los ejemplos más adelante, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados. Además, la presente invención también comprende prodrogas de los compuestos de acuerdo con la invención. El término “prodrogas” comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos en sí mismos, pero se convier-

ten (p.ej. por metabolismo o hidrólisis) a compuestos de acuerdo con la invención durante su estancia en el organismo.

En la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, salvo que se especifique lo contrario:

El término “halógeno”, “átomo de halógeno” o “halo” representa flúor, cloro, bromo y iodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente átomos de flúor.

El término “alquilo” representa un radical alquilo lineal o ramificado con la cantidad de átomos de carbono indicada específicamente, por ejemplo en C_1-C_{10}, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Si la cantidad de átomos de carbono no se indicara específicamente, el término “alquilo” representa un radical alquilo lineal o ramificado que, como regla general, tiene entre 1 y 9, particularmente entre 1 y 6, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tie-

ne 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (“C_1-C_6-alquilo”), p.ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono (“C_1-C_3-alquilo”), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término “C_2-C_3-alquenilo” significa preferentemente un grupo hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, que contiene un enlace doble, y que tiene 2 o 3 átomos de carbono (“C_2-C_3-alquenilo”). Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo o isopropenilo.

El término “C_2-C_3-alquinilo” significa preferentemente un grupo hidrocarbonado monovalente lineal que contiene un enlace triple, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo C_2-C_3-alquinilo es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término “C_3-C_7-cicloalquilo” significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado monovalente monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo C_3-C_7-cicloalquilo es p.ej., un anillo hidrocarbonado monocíclico, p.ej. un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ci-

clopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces dobles p.ej. cicloalquenilo, como p.ej. un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, donde el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede realizarse con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado. Preferentemente "C_3-C_7-cicloalquilo" es un grupo ciclopropilo.

El término "heterociclilo" significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Particularmente, el término "heterociclilo" significa preferentemente un "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros".

El término "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros" significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Dicho anillo heterocíclico es p.ej., un anillo heterocíclico monocíclico como p.ej. un grupo oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperi-di-

nilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o quinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más enlaces dobles, p.ej. un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4H-1,4-tiazinilo, o puede esr benzofusionado.

Particularmente, el término “heterociclilo” debe comprenderse como un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un “anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros”), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un “anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros”), más particularmente dicho heterocíclico anillo es un “anillo heterocíclico de 6 miembros”, que debe comprenderse que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado.

El término “C_1-C_6-alcoxi-” significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente de fórmula -O-alquilo, en donde el término “alquilo” es co-

mo se ha definido, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, "C_1-C_6-alcoxi-" es un grupo "C_1-C_4-alcoxi-", "C_1-C_3-alcoxi-", metoxi, etoxi, o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi.

El término "C_1-C_3-fluoroalcoxi-" significa preferentemente un grupo C_1-C_3-alcoxi- lineal o ramificado saturado monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por uno o más un átomos de flúor. Dicho grupo C_1-C_3-fluoroalcoxi- es, p.ej. un grupo 1,1-difluorometoxi-, 1,1,1-trifluorometoxi-, 2-fluoroetoxi-, 3-fluoropropoxi-, 2,2,2-trifluoroetoxi-, o 3,3,3-trifluoropropoxi-, particularmente un grupo "C_1-C_2-fluoroalcoxi-".

El término "alquilamino-" significa preferentemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido. (C_1-C_3)-alquilamino- por ejemplo significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, (C_1-C_6)-alquilamino- con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilamino-" comprende por ejemplo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, tert-butilamino, n-pentilamino- o n-hexilamino-.

El término "dialquilamino-" significa preferentemente un grupo alquilamino con dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido, que son independientes entre sí. (C_1-C_3)-dialquilamino- p.ej. representa un grupo dialquila-

mino con dos grupos alquilo donde cada uno tiene entre 1 y 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término “dialquilamino-” comprende por ejemplo: N,N-Dimetilamino, N,N-Dietilamino, N-Etil-N-metilamino, N-Metil-N-n-propilamino, N-Isopropil-N-n-propilamino, N-t-Butil-N-metilamino, N-Etil-N-n-pentilamino- y N-n-Hexil-N-metilamino-.

El término “amina cíclica” significa preferentemente un grupo amina cíclico. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

El término “halo-C_1-C_3-alquil-” significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente en donde el término “C_1-C_3-alquilo” es como se ha definido, y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, p.ej. átomos de halógeno en forma independiente entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Se prefiere fluoro-C_1-C_3-alquilo tal como por ejemplo-CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3, o -CH_2CF_3. Dicho grupo halo-C_1-C_3-alquilo es, por ejemplo, un grupo halo-C_1-C_2-alquilo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3, o -CH_2CF_3, preferentemente es -CF_3.

El término “fenil-C_1-C_3-alquil-“ significa preferentemente un grupo fenilo, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo C_1-C_3-alquilo, como se ha definido, que une el grupo fenil-C_1-C_3-alquilo a la molécula. Particu-

larmente, “fenil-C_1-C_3-alquil-” es un grupo fenil-C_1-C_2-alquilo, preferentemente bencilo.

El término “heteroarilo” significa preferentemente un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo “heteroarilo de entre 5 y 14 miembros”), particularmente 5 (un “heteroarilo de 5 miembros”) o 6 (un “heteroarilo de 6 miembros”) o 9 (un “heteroarilo de 9 miembros”) o 10 átomos en el anillo (un “heteroarilo de 10 miembros”), y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocílico, bicílico, o tricílico, y además en cada caso puede ser benzo-condensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxa-

zinilo, xantenilo, o oxepinilo, 1,4-benzodioxanilo etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

El término “heteroarilo de 5 miembros” significa preferentemente un sistema de anillos aromático monoaromático monovalente con 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, “heteroarilo de 5 miembros” se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

El término “heteroarilo de 6 miembros” significa preferentemente un sistema de anillos aromático monoaromático monovalente con 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, “heteroarilo de 6 miembros” se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

El término “heteroaril-C_1-C_3-alquil-” significa preferentemente un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo C_1-C_3-alquilo, como se ha definido, que une el grupo

heteroaril-C_1-C_3-alquilo a la molécula. Particularmente, "heteroaril-C_1-C_3-alquil-" es un grupo heteroaril-C_1-C_2-alquilo, piridinil-C_1-C_3-alquilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, pirimidinil-C_1-C_3-alquilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo, preferentemente un grupo piridinilmetilo o piridiniletilo o pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo.

El término "C_1-C_{10}", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_{10}-alquilo" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 10, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_{10}" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_{10}, C_2-C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9, C_9-C_{10}.

De manera similar, el término "C_1-C_6", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_6-alquilo", "C_1-C_6-alcoxi" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido

en el mismo, por ejemplo C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_6.

De manera similar, el término "C_1-C_3", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_3-alquilo", "C_1-C_3-alcoxi" o "C_1-C_3-fluoroalcoxi" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 3, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_3" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, p.ej. C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_3.

Además, el término "C_3-C_7", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3-C_7-cicloalquilo", significa preferentemente un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 7, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_3-C_7" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_7 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_7 , C_4-C_6 , C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_7.

Un símbolo en una unión denota el punto de unión en la molécula.

Como se lo utiliza en la presente, el término "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces,

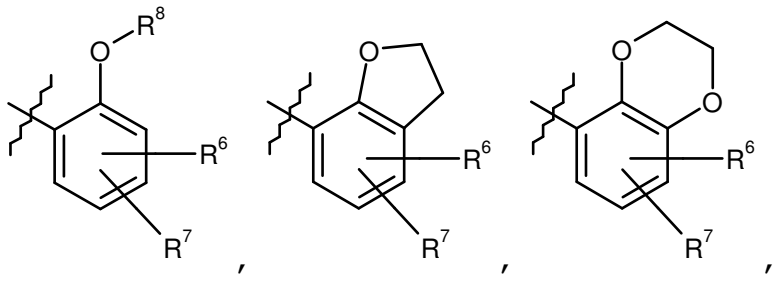
particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, aun más particularmente ona o dos veces.

Cuando en la presente se utliza la forma plural de los compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, esto también incluye un único compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo o heterociclilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o C_1–C_3–alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1–C_6–alquilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un gru–

po seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1-C_{10}-alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo;

d) un grupo heteroaril-C_1-C_3-alquilo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1-C_6-alquilo;

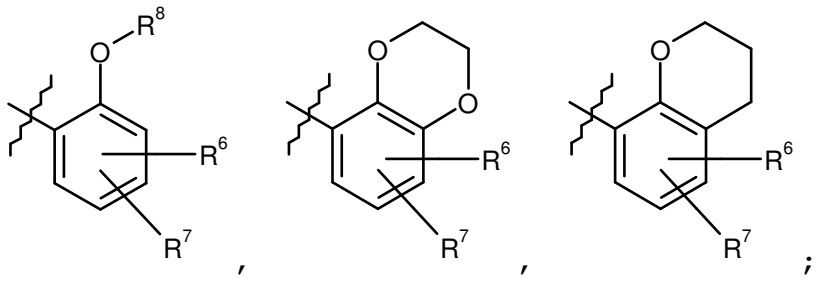
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En una realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_7–cicloalquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, C_1–C_3–alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_7–cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho C_3–C_7–cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o di–ferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

b) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

c) un grupo heteroaril–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo hete-

roarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1-C_6-alquilo;

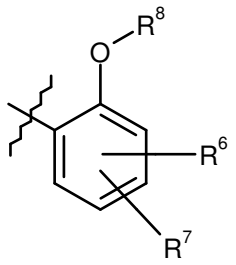
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1-C_6-alquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

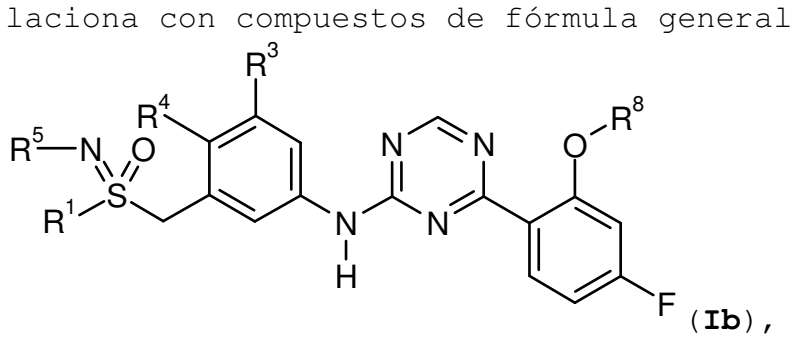
R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1-C_{10}-alquilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C_2-C_3-alquinilo;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ib**)



(**Ib**),

donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^3 representa un átomo de hidrógeno o flúor o cloro;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o flúor;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$,$-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

d) un grupo heteroaril–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente

seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

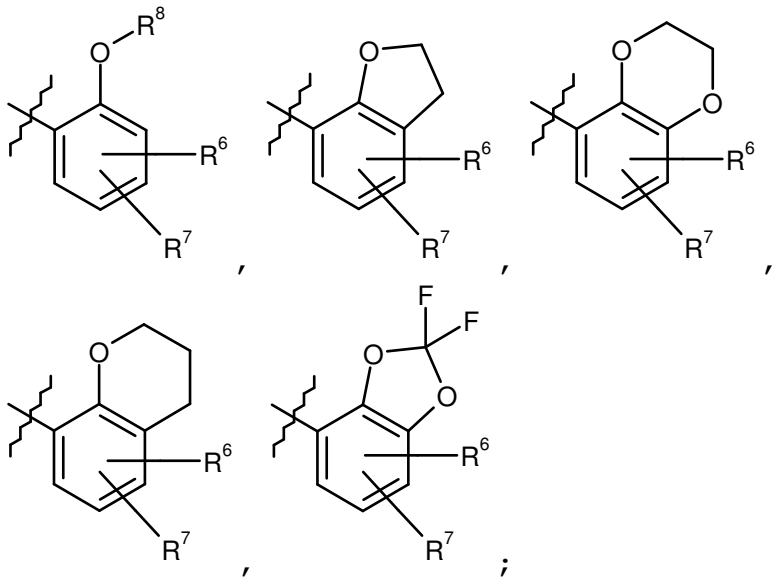
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo o heterociclilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1–C_6–alquilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, donde dicho grupo C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

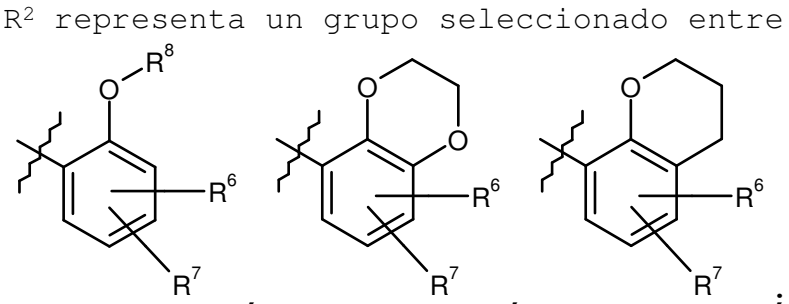
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C_3–C_7–cicloalquilo, fenilo, donde dicho grupo C_3–C_7–cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

b) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

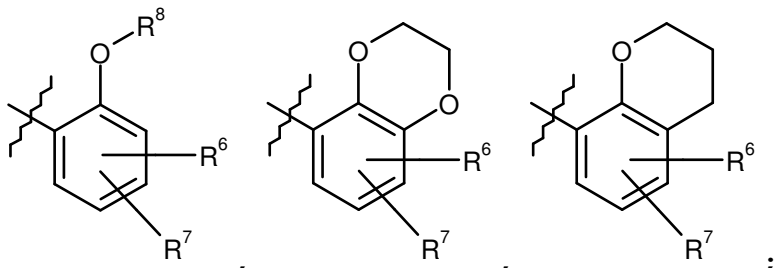
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de

flúor, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1-C_{10}-alquilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

b) un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

R^9 representa un grupo C_1-C_6-alquilo;

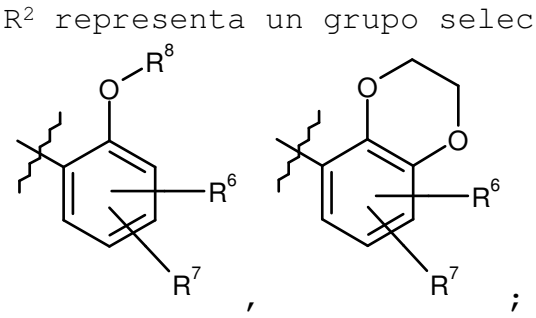
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1-C_6-alquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o flúor;

R^8 representa un grupo C_1–C_{10}–alquilo;

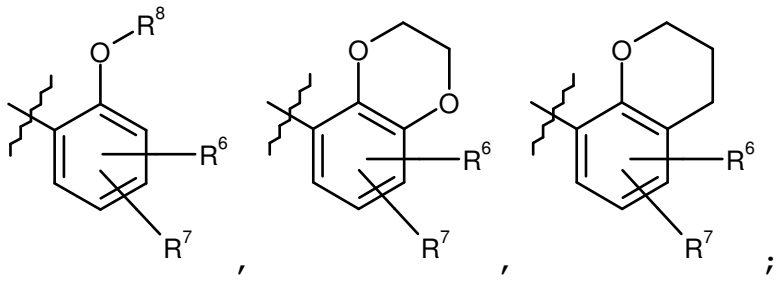
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo C_1–C_{10}–alquilo;

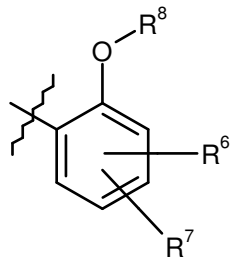
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa C_1–C_6–alquilo,

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o $-C(O)OR^9$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo o

b) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo;

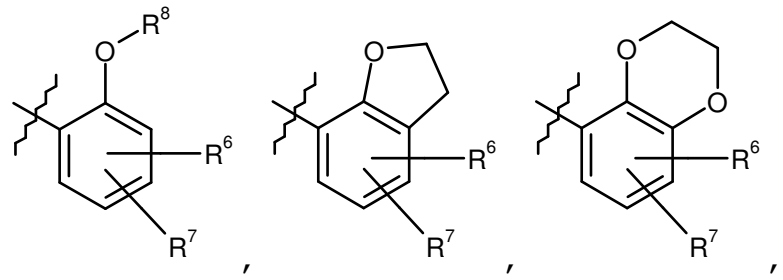
R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

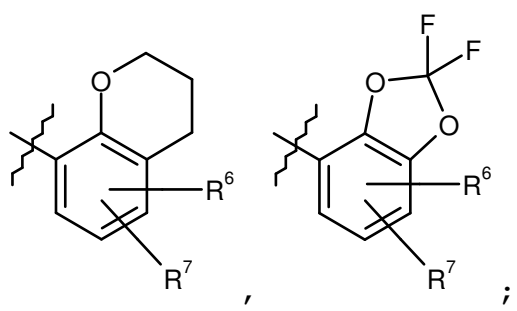
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre





R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ o C_1-C_6-alquilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, donde el grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno , hidroxi, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piranilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, donde dicho grupo fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro, ciano, metilo, o trifluorometilo;

b) un grupo ($^2H_2$)metilo sustituido con un grupo ($^2H_5$)fenilo;

c) un grupo fenilo;

d) un grupo bencilo, donde el anillo fenilo está opcional-

mente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo o trifluorometilo;

e) un grupo piridin-2-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

f) un grupo piridin-3-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

g) un grupo piridin-4-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

h) un grupo tiazolilmetilo;

i) un grupo oxazolilmetilo;

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

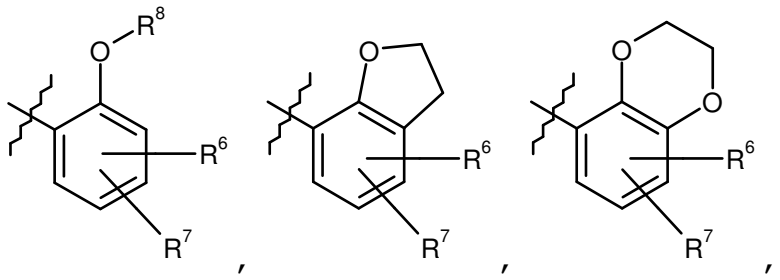
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo;

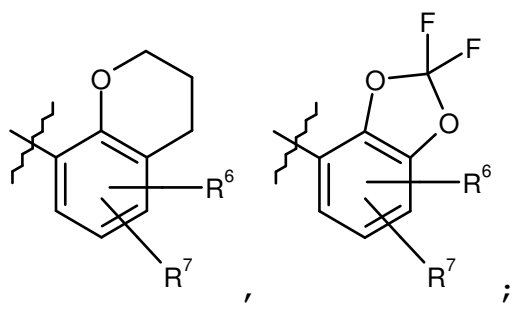
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, tetrahidro-2H-piranilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre





R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, metilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciclohexilo, tetrahidro-2H-piranilo, fenilo, donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro;

b) un grupo ($^2H_2$)metilo sustituido con un grupo ($^2H_5$)fenilo;

c) un grupo etilo, donde el grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en tetrahidro-2H-piranilo, ciclopentilo;

d) un grupo fenilo;

e) un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o

diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro;

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

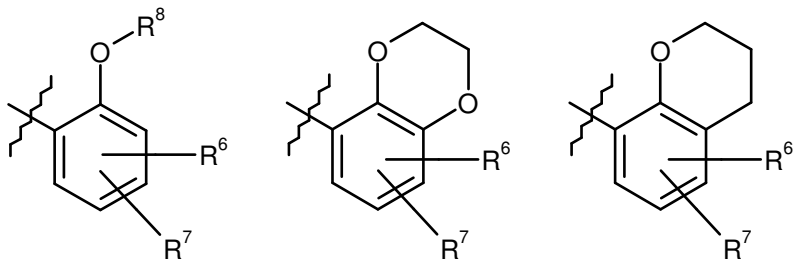
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo metilo o etilo o ciclopropilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



,

R^3, representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluo-

robencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo;

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

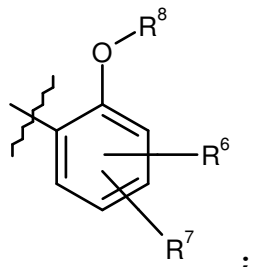
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 representa un átomo de hidrógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o -$C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en etinilo, propinilo;

b) un grupo etilo;

R^{10} representa un átomo de hidrógeno;

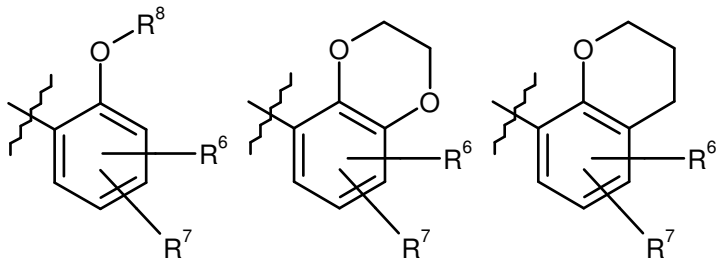
R^{11} representa un grupo metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, flúor o cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciclohexilo y fenilo, donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

b) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un

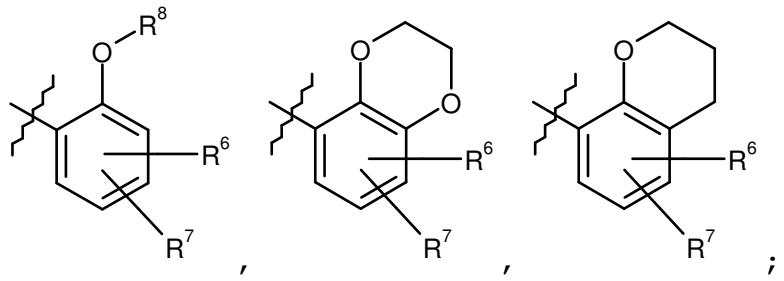
grupo seleccionado entre hidrógeno o metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, flúor o cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

b) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

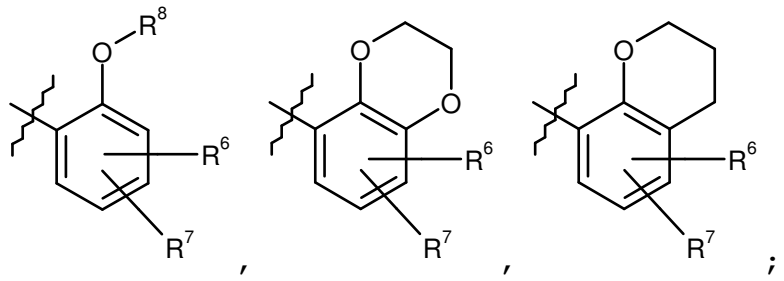
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o flúor;

R^8 representa un grupo metilo;

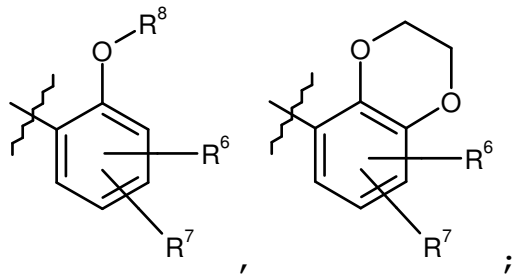
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 , R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o flúor;

R^8 representa un grupo metilo;

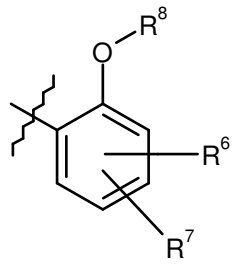
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa metilo,

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o $-C(O)OR^9$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo o bencilo;

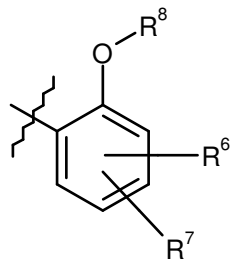
R^9 representa etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**), donde

R^1 representa metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 representa un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

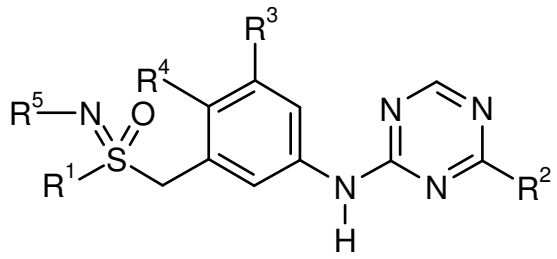
R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o ciano;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo o bencilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ia**)



(Ia)

,

donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo,4-cloro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-

(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo; 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-fenoxifenilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

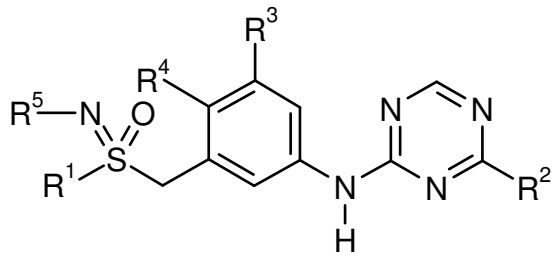
R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, metilo;

R^9 representa metilo o etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ia**)



(Ia) , donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo; 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo;

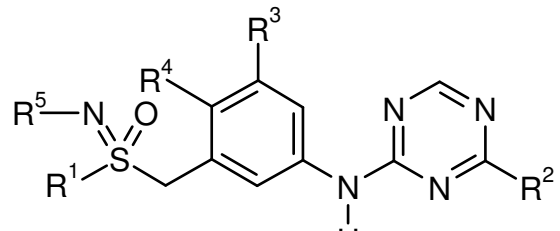
R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ia**)



(Ia) , donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(bencil)oxi-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

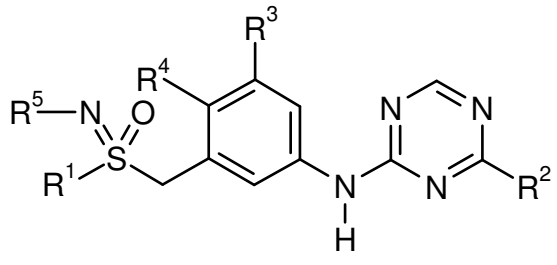
R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmu-

la general (**Ia**)



(Ia)

, donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

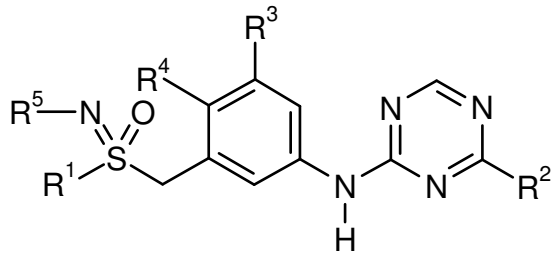
R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 representa metilo o etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (Ia)



(Ia)

, donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-

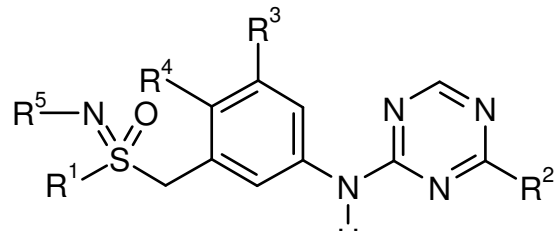
metoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ia**)



(Ia), donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

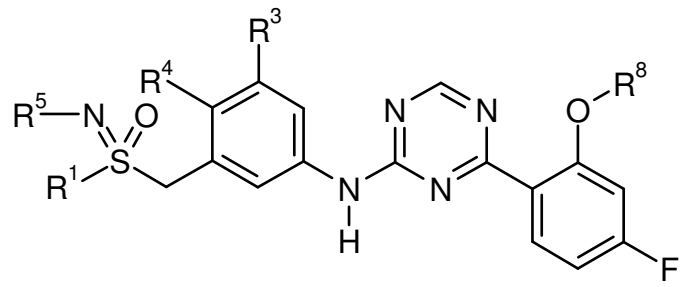
R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferida la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**Ib**)



(**Ib**), donde

R^1 representa un grupo metilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, –C(O)CH3 –C(O)OCH2CH3–; –C(O)NHCH3;

R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, fenilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_3–alquilo, C_3–C5–cicloalquilo o heterociclilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_3–alquilo o heterociclilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_3–alquilo.

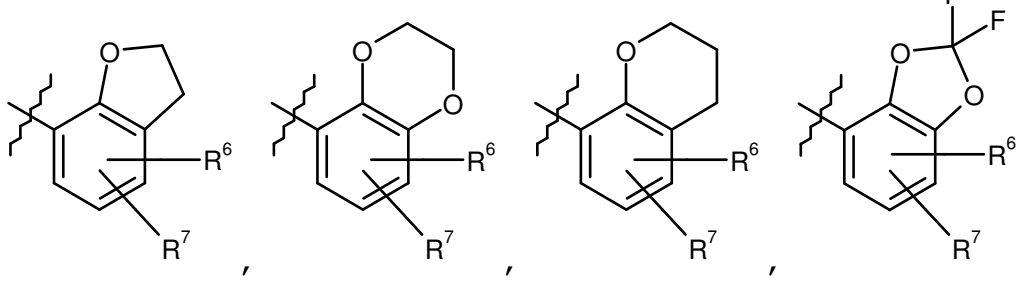
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un

grupo metilo.

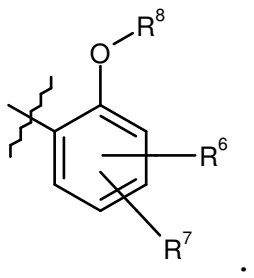
En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un grupo metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^1 representa un grupo C_3-C_5-cicloalquilo, preferentemente un grupo ciclopropilo.

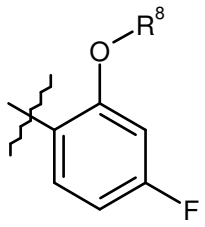
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa



En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa

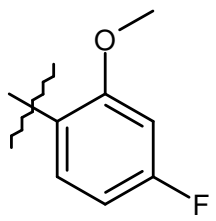


En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa



En otra realización preferida la invención se relaciona con

compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa



En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre 2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 2-fenoxifenilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo; 4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenilo, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenilo, 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo; 4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenilo, 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la

invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi-, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^3 representa un átomo de flúor y en donde R^3 se encuentra en la posición meta del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo 1, 3, 5-triazina.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^3 representa un átomo

de flúor y en donde R^3 se encuentra en la posición meta del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo 1, 3, 5-triazina, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de flúor y en donde R^3 se encuentra en la posición para del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcelo 1, 3, 5-triazina.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de flúor y en donde R^3 se encuentra en la posición para del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcelo 1, 3, 5-triazina, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi-, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^4 repre-senta un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, flúor o cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compues-

tos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^4 representa un átomo de cloro.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de flúor y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno y R^4 representa un átomo de flúor.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (Ia) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi–, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N–metil–N–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre ciano, $-C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano o $-C(O)OR^9$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre ciano o $-C(O)OR^9$.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

En otra realización la invención se relaciona con compues-

tos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre ciano, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o $-C(O)OR^9$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa $-C(O)OR^9$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa $-S(O)_2R^9$.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un grupo ciano.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-

alcoxi-, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y representa un átomo de flúor.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde

R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y representa un átomo de flúor;

R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-

alcoxi-, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 representa un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 representa un átomo de cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^7 es un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y R^6 representa un átomo de flúor y en donde R^7 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi-, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compues-

tos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y R^6 representa un átomo de flúor y en donde R^7 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y R^6 representa un átomo de flúor y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**), en donde R^6 se encuentra en la posición para del sustituyente fenilo en la posición 4 del núcelo 1, 3, 5- triazina y R^6 representa un átomo de flúor y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo C_1-C_2-alquilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, donde dicho grupo C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en feni-

lo, donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heteroarilo, donde dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre $-CH_2-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2CF_3$.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo metilo o $(^2H_3)$metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_2-alquilo, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi-, C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_2-alquilo, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi-, C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, trifluorometilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, trifluo-rometilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor o cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo heteroaril-C_1-C_2-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, halo-C_1-C_2-alquilo y C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo piridil-C_1-C_2-alquilo, donde dicho piridilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, NH_2, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_2-alquilo, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi-, C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un

grupo piridil-C_1-C_2-alquilo, donde dicho piridilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, halo-C_1-C_2-alquilo y C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo oxazolil-C_1-C_2-alquilo o tiazolil-C_1-C_2-alquilo, donde dicho grupo oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, NH_2, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_2-alquilo, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi-, C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo oxazolil-C_1-C_2-alquilo o tiazolil-C_1-C_2-alquilo, donde dicho grupo oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, halo-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 4-cianobencilo, 3-

fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, fenilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_3-alquilo o bencilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre metilo o bencilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa metilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^8 representa bencilo.

En otra realización la invención se relaciona con compues-

tos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^9 representa un grupo C_1-C_6-alquilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^{10} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o C_1-C_6-alquilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^{10} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^{11} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o C_1-C_6-alquilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^{11} representa metilo.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), como se ha definido.

Aun más particularmente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) que se describen en la sección de Ejemplos de este documento, más adelante.

Se prefieren muy específicamente las combinaciones de dos o más de los rangos preferidos que se han mencionado.

En particular, los objetos preferidos de la presente invención son los compuestos seleccionados entre:

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-l]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,

(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1, 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2, (rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea, 1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1, 1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2 (rac)- [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo, (rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, (rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo, (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1, 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida,

(rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfo-

nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2, (rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[{3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida,

(rac)-[(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-{[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo,

(rac)-[metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-

il]amino}bencil)-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida,
[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 1,
4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 2,
(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}-fenil)-1,3,5-triazin-2-

amina,

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)- [{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^2H_5$)fenil($^2H_2$)metil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros,

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,

(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]-fenoxi}metil)benzonitrilo,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol,

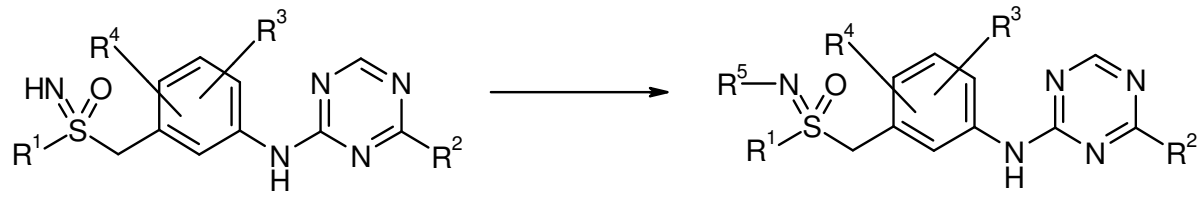
(rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ6-sulfaniliden]cianamida,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Las definiciones que se han provisto de radicales que se han detallado en términos generales o en rangos preferidos también se aplican los productos finales de la fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) y, de manera análoga, a los materiales de partida o intermediarios requeridos en cada caso para la preparación.

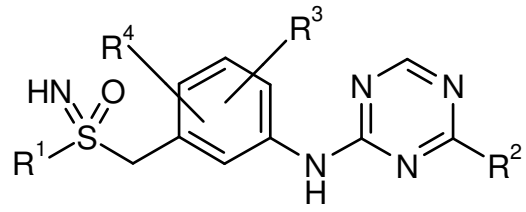
Esquema 1:

La invención además se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde se hacen reaccionar sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) para dar sulfoximinas N-funcionalizadas de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**).



6 (formula (I), R^5 = H) **formula (I)**

La presente invención por lo tanto se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 no es un átomo de hidrógeno, de acuerdo con la invención, método en el cual el nitrógeno del grupo sulfoximina de un compuesto de fórmula (**6**)



6

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compues-

to de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, se funcionalizan de acuerdo con métodos conocidos en la especialidad,

dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 no es hidrógeno, y los compuestos resultantes se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Existen múltiples métodos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas por funcionalización del grupo nitrógeno del grupo sulfoximina:

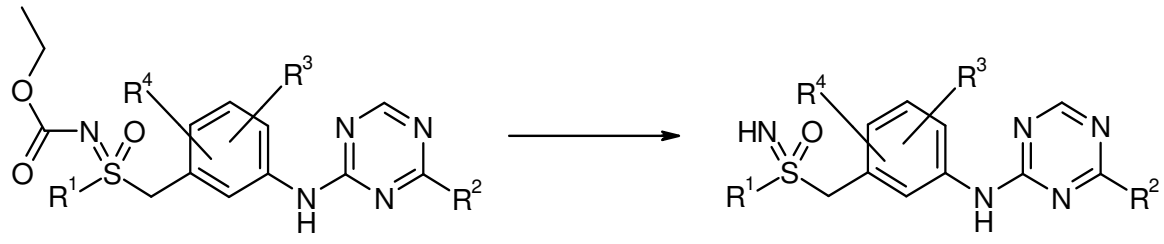
- Alquilación: véase por ejemplo: a) U. Lücking et al, US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. **1993**, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis **2009**, 10, 1601.
- Acilación: véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. **2004**, 10, 2942; b) C. Bolm et al, Synthesis **2002**, 7, 879; c) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. **2001**, 7, 1118.
- Arilación: véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Tet. Lett. **1998**, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. **2000**, 65, 169; c) C. Bolm et al, Synthesis **2000**, 7, 911; d) C. Bolm et al, J. Org. Chem. **2005**, 70, 2346; e) U. Lücking et al, WO2007/71455.
- Reacción con isocianatoss: véase por ejemplo: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. **1966**, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B **1983**, 325; d) U. Lücking et

al, US2007/0191393.

- Reacción con sulfonilcloruros: véase por ejemplo: a) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. **1978**, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. **1979**, 22, 418; d) D. Craig et al, Tet. **1995**, 51, 6071; e) U. Lücking et al, US2007/191393.

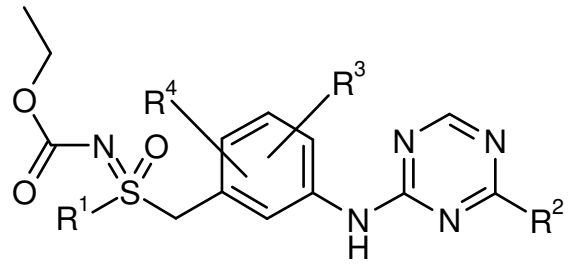
- Reacción con cloroformiatos: véase por ejemplo: a) P.B. Kirby et al, DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. **1974**, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. **1978**, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO2005/37800.

Las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) pueden prepararse por desprotección de sulfoximinas N-protegidas de fórmula (**5**). Se prefiere el uso de etanolato de sodio en etanol a 60°C (véase por ejemplo: U. Lücking et al, WO2005/37800).



5 (formula (I), R^5 = C(O)OEt) **6 (formula (I), R^5 = H)**

La invención por lo tanto además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno (idénticos a las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) que se han provisto), de acuerdo con la invención, método en el cual el grupo -C(O)O-etilo de un compuesto N-protegido de fórmula (**5**)



5 ,

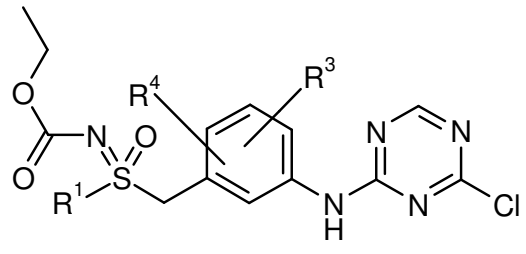
en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**),

se desprotege de acuerdo con métodos conocidos en la especialidad,

dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, y

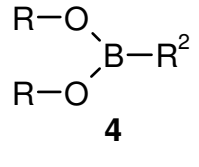
los compuestos resultantes (las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) que se han provisto) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La invención además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención, en donde R^5 es -C(O)O-etilo (idénticos a las sulfoximinas N-protegidas de fórmula (**5**) que se han provisto), método en el cual un compuesto intermediario de fórmula (**3**),



3 ,

en donde R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (**4**)



4 ,

en donde R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), y los R representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1–C_{10}–alquilo o, de manera alternativa, ambos R juntos forman un grupo R–R, que es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es –C(O)O–Etilo, y los compuestos resultantes (véase las sulfoximinas N-protegidas de fórmula (**5**) que se han provisto) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (**4**) pueden prepararse de manera análoga a procesos conocidos (véase D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo). Además, una gran variedad de compuestos de fórmula general

(**4**) se encuentra comercialmente disponible.

La reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmula (**3**) con compuestos de fórmula (**4**) es catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) o por catalizadores de Pd(II). Los ejemplos de catalizadores de Pd(0) son tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$], los ejemplos de catalizadores de Pd(II) son diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [$Pd(dppf)Cl_2$] (véase D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en solventes apróticos o próticos, preferentemente en una mezcla de solventes apróticos o próticos, más preferentemente en solvents como por ejemplo 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o isopropanol con agua (véase D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

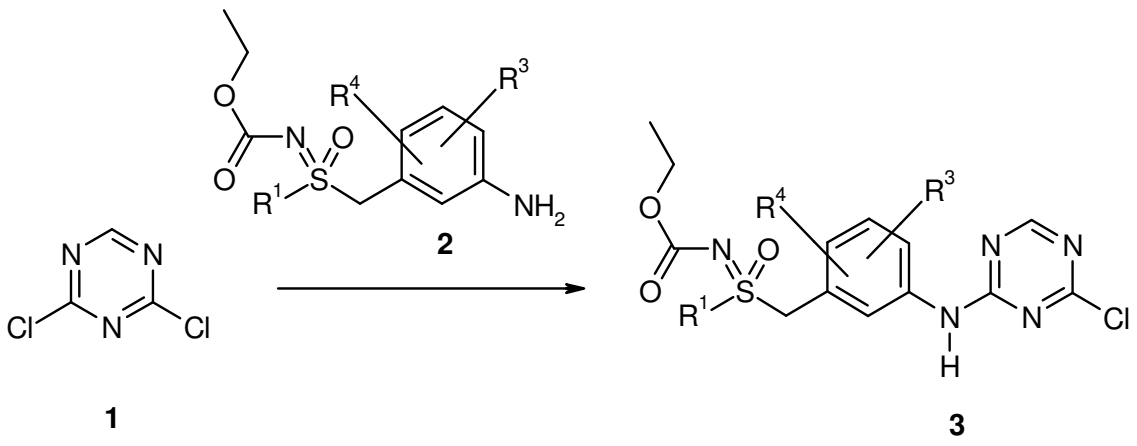
Preferentemente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, como por ejemplo carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio acuoso (véase D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las re-

ferencias citadas en el mismo).

La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango entre temperatura ambiente (=20°C) hasta el punto de ebullición del solvente. Además, la reacción puede realizarse a temperaturas por encima de el punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. (véase D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

La reacción se completa preferentemente luego de entre 1 y 36 horas de tiempo de reacción.

Los compuestos de fórmula general (**3**) pueden obtenerse de la siguiente manera:



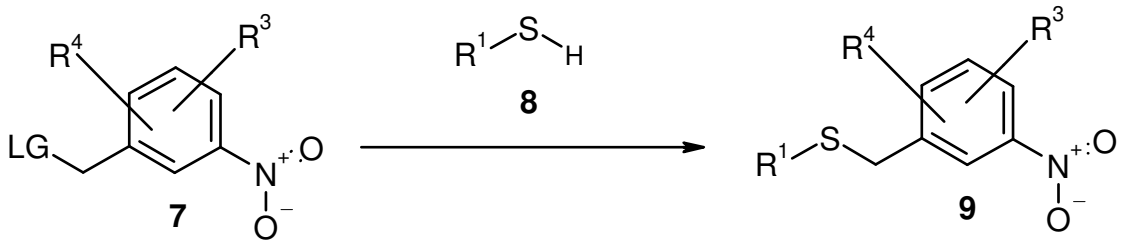
2,4-dicloro-1,3,5-triazina (**1**), que es conocida en la especialidad [Nro. de registro CAS: 2831-66-5] o puede prepararse de manera análoga a procesos conocidos, se hace reaccionar con anilinas de fórmula (**2**) adecuadas para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas de fórmula (**3**) correspondientes.

Esta reacción puede llevarse a cabo con un equivalente de la anilina de fórmula (**2**) en un solvente inerte como por

ejemplo 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o un alcohol como por ejemplo isopropanol, o mezclas de dichos solventes. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C de manera que la mezcla de reacción se mantenga homogénea. En las condiciones preferidas se usa una base adicional como por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se completa preferentemente luego de entre 1 y 6 horas.

Las anilinas de fórmula (**2**) pueden prepararse por medio de los siguientes procesos:

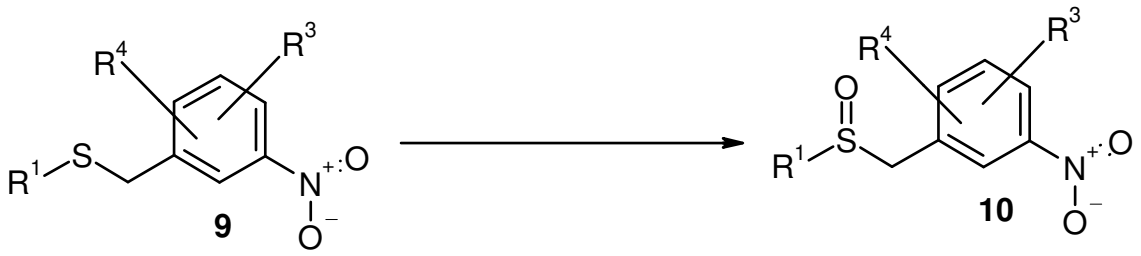
La reacción de bencilcloruros o -bromuros adecuados de fórmula (**7**) con tioles adecuados de fórmula (**8**) bajo condiciones básicas provee los tioéteres correspondientes de fórmula (**9**) (véase por ejemplo: Sammond et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 3519).



LG = Cl, Br

La oxidación de tioéteres de fórmula (**9**) provee los sulfóxidos de fórmula (**10**) correspondientes. La oxidación puede realizarse de manera análoga a procesos conocidos (véase por ejemplo: (a) M.H. Ali et al, Synthesis **1997**, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. **1995**, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. **2002**, 6, 225; (d) N. Khiar et al, Chem. Rev. **2003**, 103, 3651). En la presente se prefiere el

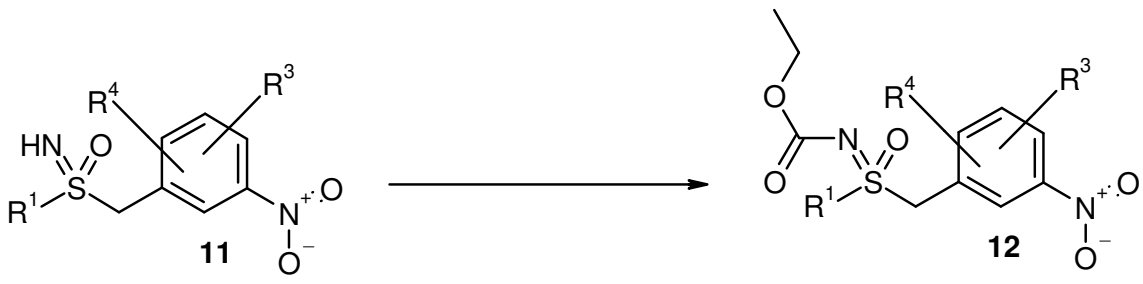
uso de ácido periódico y cloruro de hierro(III).



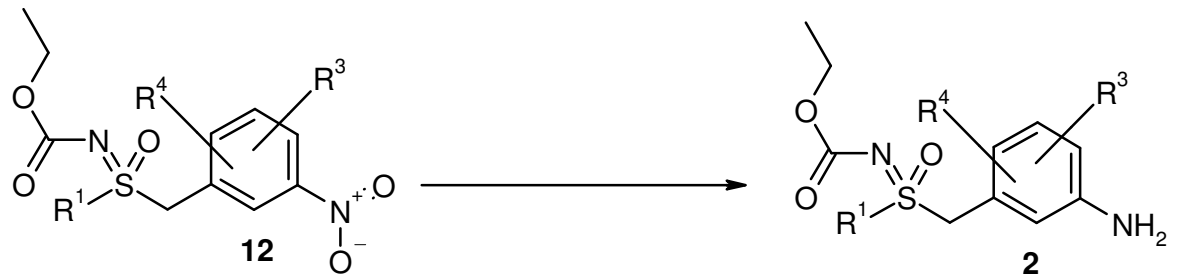
La iminación catalizada por rodio de los sulfóxidos de fórmula (**10**) seguida por desprotección provee las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**11**) correspondientes (véase por ejemplo: Bolm et al, Org. Lett. **2004**, 6, 1305).



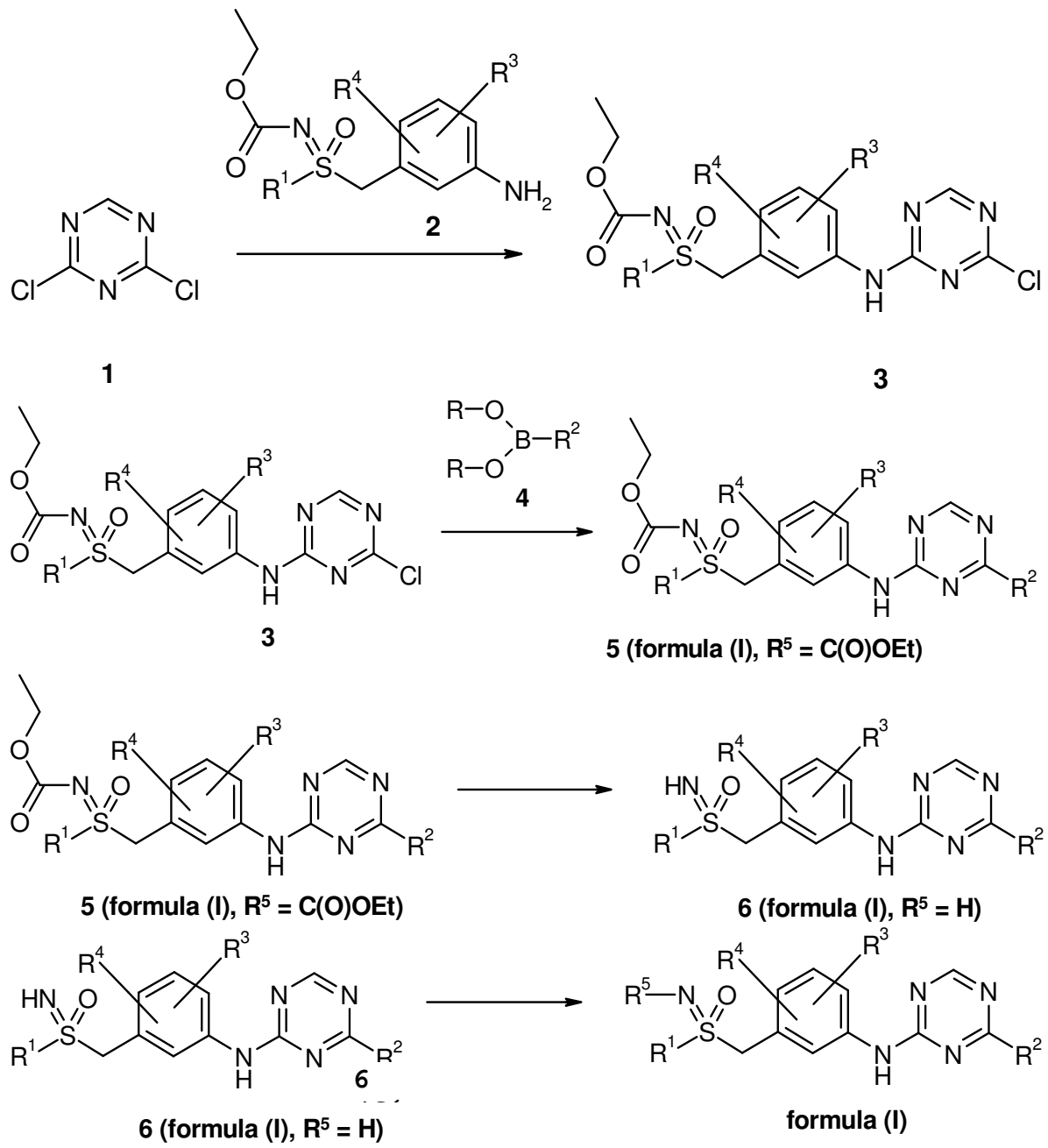
La introducción de un grupo protector adecuado provee sulfoximinas N-protegidas de fórmula (**12**) (véase por ejemplo: Lücking et al, WO 2005/037800).



La reducción del grupo nitro finalmente provee las anilinas de fórmula (**2**) deseadas. La reducción puede realizarse de manera análoga a procesos conocidos (véase por ejemplo: (a) Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. **2005**, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, **1989**, 411-415).



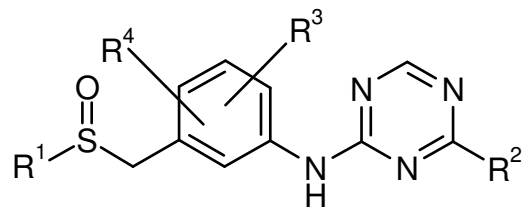
La preparación de los compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención puede ilustrarse por medio del siguiente esquema de síntesis (Esquema 1):



Los compuestos de fórmula general (**Ia**), (**Ib**), (**2a**), (**3a**), (**5a**), (**6a**) pueden prepararse de manera análoga.

Esquema 2:

La invención además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno (idénticos a las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) que se han provisto), método en el cual un compuesto de fórmula (**15**)



15

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención,

se hace reaccionar con azida de sodio en presencia de un ácido dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, y, los compuestos resultantes (las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) que se han provisto) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Esta reacción preferentemente se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico o ácido polifosfórico. Preferentemente

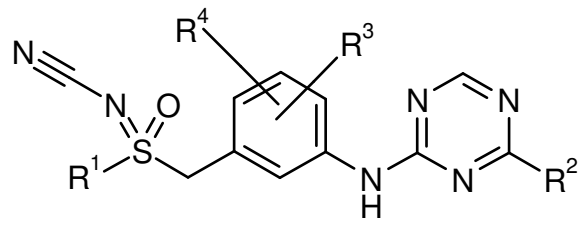
se lleva a cabo en triclorometano en presencia de ácido sulfúrico y a una temperatura en el rango entre 40°C y 50°C, preferentemente entre 43°C y 47°C, con preferencia máxima a aproximadamente 45°C. Esta reacción se completa preferentemente después de entre 12 horas y 120 horas de tiempo de reacción (véase por ejemplo: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. **1952**, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. **1971**, 83, 83).

En otra realización de la presente invención el método de la presente invención se lleva a cabo con azida de sodio en ácido polifosfórico a una temperatura en el rango entre 40°C y 70°C, preferentemente entre 55°C y 65°C, con preferencia máxima a aproximadamente 60°C (véase por ejemplo: a) M.D. Sindkhedkar et al, WO 2007/023507).

La preparación de compuestos de fórmula general (**15)** se describe a continuación en el contexto de la descripción del Esquema de síntesis 2. Los compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib) pueden prepararse de manera análoga.

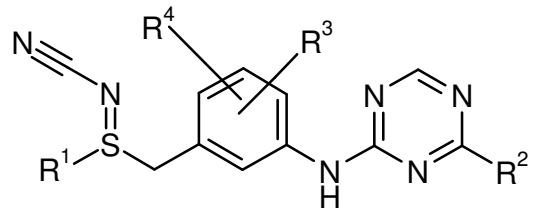
Esquema 3

La invención además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención, en donde R^5 es un grupo ciano (idénticos a las N-cianosulfoximinas de fórmula (**20**)),



20

método en el cual un compuesto de fórmula (**19)**



19 ,

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención,

se oxida de acuerdo con métodos conocidos en la especialidad, dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es un grupo ciano, y los compuestos resultantes (las N-cianosulfoximinas de fórmula (**20**) que se han provisto) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Existen múltiples métodos para la oxidación de N-cianosulfiliminas de fórmula (**19**) a N-cianosulfoximinas de fórmula (**20**):

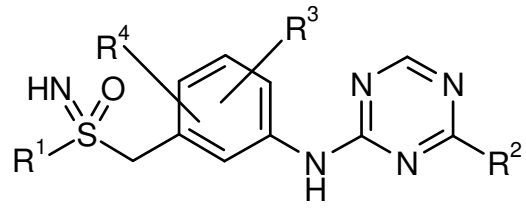
a) C. Bolm et al, Org. Lett. **2007**, 9, 3809

b) J.POR EJEMPLO Kemp et al, Tet. Lett. **1979**, 39, 3785

c) M.R. Loso et al, Publicación de Patente de los Estados Unidos US2007/0203191.

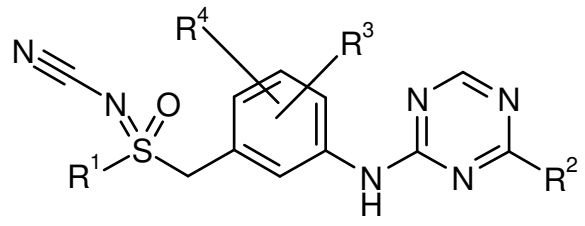
La preparación de compuestos de fórmula general (**19**) se describe a continuación en el contexto de la descripción del Esquema de síntesis 3. Los compuestos de fórmula general (**Ia**) o (**Ib**) pueden prepararse de manera análoga.

La invención además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**), en donde R^5 es un átomo de hidrógeno (idénticos a las sulfoximinas de fórmula (**6**)),



6 (formula (I), R^5 = H)

método en el cual el grupo N-ciano del compuesto de fórmula (**20**)



20

,

en donde R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**),

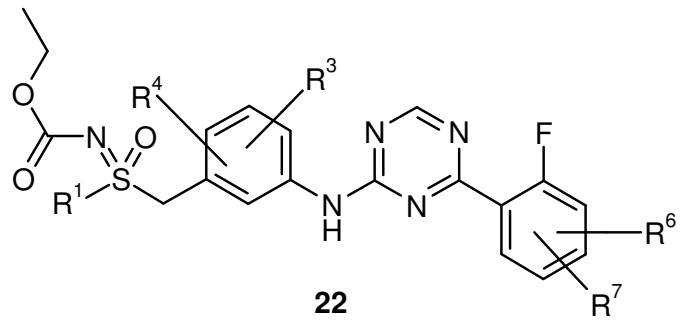
se convierte luego del tratamiento con TFAA a la N-trifluoroacetilsulfoximina correspondiente, donde la N-trifluoroacetilsulfoximina se convierte por metanólisis al compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, y los compuestos resultantes (compuestos de fórmula general (**6**)) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado,

con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La preparación de compuestos de fórmula general (6) a partir de compuestos de fórmula general (20) se describe en mayor detalle más adelante en el contexto de la descripción del Esquema de síntesis 3.

Esquema 4:

La invención además se relaciona con un método para la preparación de los compuestos de fórmula (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la presente invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno (idénticos a las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) que se han provisto), método en el cual un compuesto de fórmula (**22**)



22

en donde R^1, R^3, R^4, R^6 y R^7 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención,

se solubiliza en un alcohol R^8–OH,

en donde R^8 es como se define para los compuestos de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**)de acuerdo con la invención

y se hace reaccionar con al menos dos equivalentes de un

hidruro alcalino,

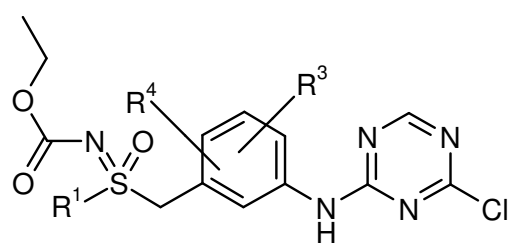
dando así un compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención, en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, y

los compuestos resultantes (las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**)) se hacen reaccionar opcionalmente, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La reacción puede realizarse con hidruro de potasio o hidruro de sodio. Preferentemente, se lleva a cabo con hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango entre 40°C hasta el punto de ebullición del alcohol R^8-OH, preferentemente a entre 50°C y 70°C. La reacción se completa preferentemente luego de entre 10 y 100 horas de tiempo de reacción.

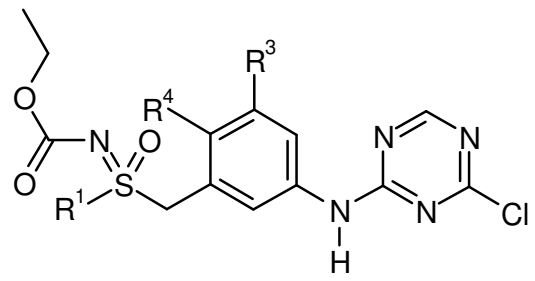
La preparación de compuestos de fórmula general (**22**) se describe a continuación en el contexto de la descripción del Esquema de síntesis 4. Los compuestos de fórmula general (**Ia**) y (**Ib**) pueden prepararse de manera análoga.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos intermediarios de fórmula general (**3**)



3

o de fórmula general (**3a**)

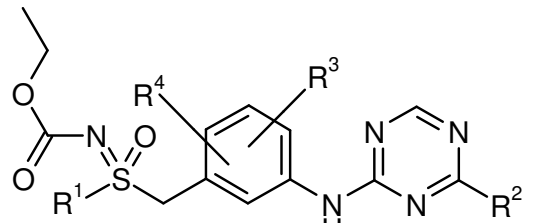


3a

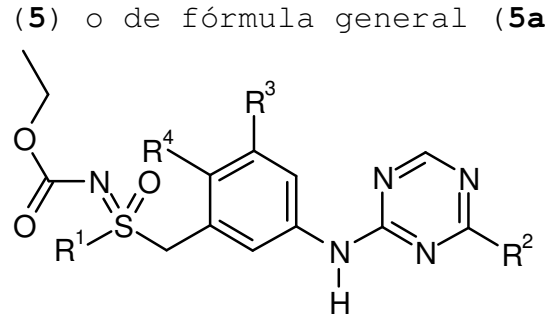
, donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**5**)



(**5**) o de fórmula general (**5a**)

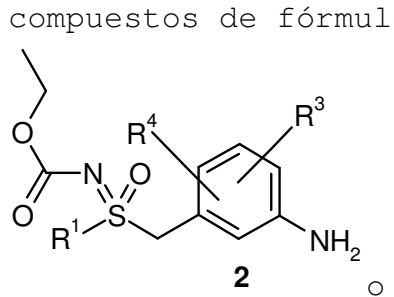


5a

, donde

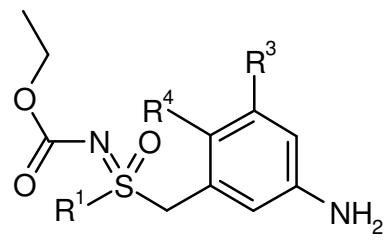
R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**2**)



2

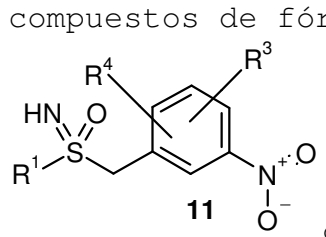
o de fórmula general (**2a**)



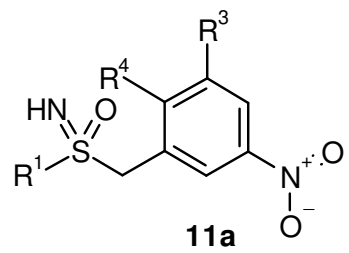
2a , donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**11**)



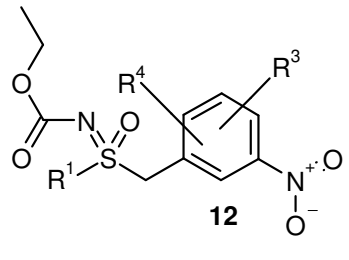
11 o de fórmula general (**11a**)



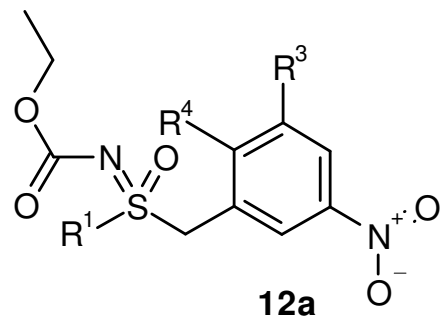
11a , donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**12**)



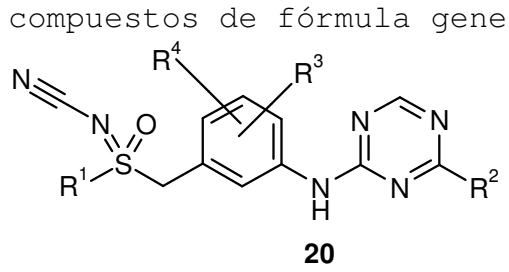
12 o de fórmula general (**12a**)



12a, donde

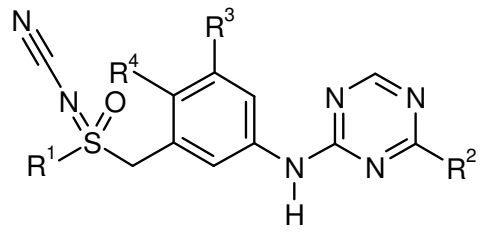
R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

En otra realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general **(20**)



20

o de fórmula general (20a)



20a, donde

R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) o (**Ib**) de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un espectro de acción farmacológica y farmacocinética valioso, que no podría haber sido predicho.

Sobre la base de lo anterior, puede concluirse que son apropiados para usarlos como medicamentos, particularmente en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, tanto en los seres humanos como en los animales.

Dentro del alcance de la presente invención, el término “tratamiento” abarca la profilaxis.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a través de su acción como inhibidores de la CDK9. Por ende, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la CDK9.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una potencia particularmente elevada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual puede demostrarse a través del valor reducido de su IC50 sobre el complejo de la CDK9 y la ciclina T1, que puede determinarse con un ensayo apropiado).

En el contexto de la presente invención, el valor de la IC50 con relación a la CDK9 puede determinarse con los métodos que se describen en la sección correspondiente. Preferiblemente, este valor se determina de acuerdo con el método 1 (que es un ensayo para determinar la actividad de una quinasa sobre la CDK9/ciclina T1), que se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

Sorprendentemente, fue posible comprobar que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden inhibir selectivamente la CDK9, particularmente con relación a otras quinasas de proteínas dependientes de ciclinas, preferiblemente en comparación con la CDK2. Por consiguiente, los

compuestos de acuerdo con la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como inhibidores selectivos de la CDK9.

Los compuestos de la presente invención, que presentan la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), pueden inhibir la CDK9 en mayor medida que la CDK2. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una proporción entre la IC50 sobre la CDK2 y la IC50 sobre la CDK9 que tiene un valor superior a 40, que preferiblemente tiene un valor superior a 55, y que aun más preferiblemente tiene un valor superior a 70. La IC50 sobre la CDK9 puede determinarse de acuerdo con el método 1, mientras que la IC50 sobre la CDK2 puede determinarse de acuerdo con el método 2, los cuales se describen en detalle en la sección de materiales y métodos más adelante.

En el contexto de la presente invención, el valor de la IC50 sobre la CDK2 puede determinarse con los métodos que se describen en la sección correspondiente. Preferiblemente, este valor se determina de acuerdo con el método 2 (que es un ensayo para determinar la actividad de una quinasa sobre la CDK2/ciclina E), que se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención, que presentan la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), pueden presentar una actividad antiproliferativa notable sobre líneas de células tumorales como HeLa y/o DU145. En el contexto de la presente invención, los valores

de la IC50 de los compuestos sobre estas líneas de células preferiblemente se determinan de acuerdo con el método 3 (que es un ensayo para analizar la proliferación), que se describe en detalle en la sección de materiales y métodos más adelante.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención, que pueden presentar la fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), presentan una solubilidad en agua a un pH de 6,5 que es sorprendentemente superior a la de los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

En el contexto de la presente invención, la solubilidad en agua a un pH de 6,5 preferiblemente se determina de acuerdo con el método 4 (que es un ensayo para determinar la solubilidad en un frasco con agitación en equilibrio), que se describe en detalle en la sección de materiales y métodos más adelante.

Más aun, los compuestos de la presente invención, que presentan la fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), no producen una inhibición significativa de las anhidrasas carbónicas 1 y 2 (ya que presentan IC50 con valores superiores a 10 µM), por lo que presentan un perfil de efectos colaterales superior al de los inhibidores de las CDK que contienen grupos sulfonamida que se describen en los antecedentes técnicos, que inhiben notablemente las anhidrasas carbónicas 1 y 2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de las anhidrasas carbónicas 1 y 2 preferiblemente se determina de acuerdo con el método 5 (que es un ensayo para analizar las

anhidrasas carbónicas), que se describe en detalle en la sección de materiales y métodos más adelante.

En la presente invención también se describe el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, que presentan la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, preferiblemente de aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y más preferiblemente de los trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o la expresión de la CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) sean agentes terapéuticos valiosos. De esta manera, en otra forma de realización, en la presente invención se provee un método para tratar aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) como los que se definieron con anterioridad. En determinadas formas de realización, los trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferiblemente son trastornos hiper-

proliferativos, y más particularmente son cánceres.

En el contexto de la presente invención, los términos “tratar" y “tratamiento" tienen el significado habitual. Por lo tanto, hacen referencia, por ejemplo, a la gestión o el cuidado de un sujeto, en el contexto del combate, el alivio, la reducción o la mejora de una afección, de una enfermedad o de un trastorno, que puede ser un carcinoma.

Los términos “sujeto" y “paciente" abarcan los organismos que pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación o un trastorno asociado a una muerte celular programada (una apoptosis) reducida o insuficiente, y también abarcan aquellos organismos que podrían beneficiarse con la administración de un compuesto de acuerdo con la invención. Estos organismos pueden ser seres humanos o animales no humanos. En particular, los sujetos humanos pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación de las células o un estado asociado como los que se describen en la presente, o bien pueden hallarse en riesgo de contraerlo. El término “animales no humanos" abarca los vertebrados, por ejemplo, los animales mamíferos, tales como los primates no humanos, las ovejas, las vacas, los perros, los gatos y los roedores, p.ej., los ratones, así como los animales no mamíferos, tales como las aves, particularmente los pollos, los anfibios, los reptiles y otros.

El término “trastornos relacionados con la CDK9 o mediados por ella" abarca aquellas enfermedades que están asociadas a la actividad de la CDK9 o aquellas enfermedades en las

que participa la actividad de la CDK9, lo que abarca, por ejemplo, la hiperactividad de la CDK9, así como las afecciones que puedan estar presentes en combinación con estas enfermedades. Los ejemplos los trastornos que están relacionados con la CDK9 o que están mediados por ella abarcan los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de mutaciones en los genes que regulan la actividad de la CDK9, tales como LARP7, los genes de las proteínas HEXIM1 y 2 o el ARNnp 7sk, los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de la CDK9/ciclina T y la ARN polimerasa II por proteínas de origen viral, tales como la proteína Tat del VIH o la proteína Tax del HTLV, y los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de diversas vías de señalización mitogénicas.

El término “hiperactividad de la CDK9" hace referencia a una actividad enzimática de la CDK9 que se encuentra incrementada en comparación con la de las células normales no enfermas. También puede hacer referencia a una actividad de la CDK9 incrementada que da como resultado una proliferación indeseable de las células o una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Esta hiperactividad puede originarse en diversas mutaciones que provocan una activación constitutiva de la CDK9.

El término “trastorno hiperproliferativo" abarca aquellos trastornos en los que hay una proliferación indeseable o descontrolada de las células, lo que incluye aquellos trastornos en los que hay una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir o controlar (entre otras acciones) la división de las células y/o para producir la apoptosis. Un método posible puede comprender administrarle al sujeto que lo necesita, que puede ser un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o de una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno en cuestión.

En el contexto de esta invención, los trastornos hiperproliferativos incluyen, sin limitaciones, la psoriasis, los queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, la endometriosis, los trastornos en el esqueleto, los trastornos relacionados con la angiogénesis o con la proliferación de los vasos sanguíneos, la hipertensión pulmonar, los trastornos fibróticos, los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, los pólipos en el colon, la enfermedad poliquística de los riñones, la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y los tumores sólidos, tales como el cáncer de mama, el cáncer del tracto respiratorio, el cáncer de cerebro, el cáncer de los órganos reproductivos, el cáncer del tracto digestivo, el cáncer del

tracto urinario, el cáncer de los ojos, el cáncer de hígado, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de tiroides, el cáncer de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también abarcan los linfomas, los sarcomas y las leucemias.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, sin limitaciones, los carcinomas invasivos de los conductos, los carcinomas invasivos de los lóbulos, los carcinomas *in situ* de los conductos, los carcinomas *in situ* de los lóbulos y los carcinomas en las mamas de los caninos o de los felinos.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células pulmonares pequeñas o no pequeñas, así como los adenomas bronquiales, los blastomas pleuropulmonares y los mesoteliomas.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones, los gliomas en el tallo cerebral o en el hipotálamo, los astrocitomas cerebelares o cerebrales, los glioblastomas, los meduloblastomas, los ependimomas y los tumores en el neuroectodermo o en la glándula pineal.

Los tumores en los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de próstata y el cáncer de testículo. Los tumores en los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de endometrio, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de ovario, el cáncer de vagina, el cáncer de vulva y los sarcomas en el útero.

Los tumores en el tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, el cáncer de ano, el cáncer de colon, el cáncer

colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer de recto, el cáncer del intestino delgado, el cáncer de las glándulas salivales, los adenocarcinomas en las glándulas anales y los tumores en los mastocitos.

Los tumores en el tracto urinario incluyen, sin limitaciones, el cáncer de vejiga, el cáncer de pene, el cáncer de riñón, el cáncer de la pelvis renal, el cáncer de uréter, el cáncer de uretra y los cánceres papilares hereditarios y esporádicos en los riñones.

Los cánceres en los ojos incluyen, sin limitaciones, los melanomas intraoculares y los retinoblastomas.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, sin limitaciones, los carcinomas hepatocelulares (los carcinomas en las células del hígado, que pueden presentar o no variantes fibrolamelares), los colangiocarcinomas (que son carcinomas en los conductos biliares del hígado) y los colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células escamosas, los sarcomas de Kaposi, los melanomas malignos, los cánceres de piel que afectan a las células de Merkel, los cánceres de piel diferentes de los melanomas y los tumores en los mastocitos.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, sin limitaciones, el cáncer de laringe, el cáncer de hipofaringe, el cáncer de nasofaringe, el cáncer de orofaringe, el cáncer en los labios y en la cavidad oral, los cánceres que afectan a las

células escamosas y los melanomas orales.

Los linfomas incluyen, sin limitaciones, los linfomas relacionados con el SIDA, los linfomas no Hodgkin, los linfomas cutáneos que afectan a las células T, los linfomas de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas en el sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, los sarcomas en los tejidos blandos, los osteosarcomas, los histiocitomas fibrosos malignos, los linfosarcomas, los rabdomiosarcomas, las histiocitosis malignas, los fibrosarcomas, los hemangiosarcomas, los hemangiopericitomas y los leiomiosarcomas.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielógena crónica y la leucemia que afecta a las células pilosas.

Con los compuestos y los métodos de la presente invención, es posible tratar determinados trastornos fibróticos relacionados con la proliferación, es decir, determinados trastornos que se caracterizan por la formación de matrices extracelulares anormales, que incluyen la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis, la restenosis, la cirrosis hepática y los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, que abarcan enfermedades renales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes asociados a la microangiopatía trombótica, el rechazo de transplantes y las glomerulopatías.

Otras afecciones en los seres humanos o en otros mamíferos

que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen el desarrollo de tumores, la retinopatía, lo que abarca la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de las venas de la retina, la retinopatía de la prematurez y la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumática, la psoriasis y los trastornos bulbosos asociados a la formación de ampollas subepidérmicas, lo que abarca el penfigoide bulboso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades en las vías aéreas o en los pulmones, enfermedades en el tracto gastrointestinal o enfermedades en la vejiga o en los conductos biliares.

Los trastornos que se mencionaron con anterioridad han sido bien caracterizados en los seres humanos, pero también ocurren con una etiología similar en otros animales, que incluyen otros mamíferos, y es posible tratarlos con las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en un método para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, particularmente enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, que pueden ser enfermedades oportunistas, pueden ser provocadas por retrovirus, por hepadnavirus, por virus del herpes, por flavivirus y/o por adenovirus. En otra forma de realización preferida de este

método, los retrovirus se seleccionan entre los lentivirus y los oncorretrovirus, donde los lentivirus pueden seleccionarse del grupo que comprende el VIH-1, el VIH-2, el FIV, el BIV, los SIV, el SHIV, el CAEV, el VMV y el EIAV, y preferiblemente se seleccionan entre el VIH-1 y el VIH-2, y donde los oncorretrovirus pueden seleccionarse del grupo que consiste en el HTLV-I, el HTLV-II y el BLV. En otra forma de realización preferida de este método, los hepadnavirus se seleccionan entre el HBV, el GSHV y el WHV, y preferiblemente son el HBV. Los virus del herpes pueden seleccionarse del grupo que consiste en el HSV I, el HSV II, el EBV, el VZV, el HCMV y el HHV 8, y preferiblemente son el HCMV. Los flavivirus pueden seleccionarse entre el HCV, el virus del Nilo occidental y el virus de la fiebre amarilla. Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardiaca, la enfermedad cardiaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina estable, la angina inestable, la angina de pecho, el edema angioneurótico, la estenosis en la válvula aórtica, los aneurismas aórticos, las arritmias, la displasia arritmogénica en el ventrículo derecho, la arteriosclerosis, las deformaciones arteriovenosas, la fibrilación atrial, el síndrome de Behcet, la bradicardia, las oclusiones cardiacas, la cardiomialgia, la cardiomiopatía congestiva, la cardiomiopatía hipertrófica, la cardiomiopatía restrictiva, la estenosis en la carótida, las hemorra-

gias en el cerebro, el síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, el complejo de Eisenmenger, las embolias debidas al colesterol, la endocarditis de origen bacteriano, la displasia fibromuscular, los defectos congénitos en el corazón, las enfermedades en el corazón, la insuficiencia cardiaca congestiva, las enfermedades en las válvulas del corazón, los ataques cardiacos, los hematomas epidurales, los hematomas subdurales, la enfermedad de Hippel-Lindau, la hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el síndrome hipoplástico en el ventrículo izquierdo del corazón, la hipotensión, la claudicación intermitente, la enfermedad isquémica del corazón, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome medular lateral, el prolapso de la válvula mitral con un intervalo QT largo, la enfermedad de Moyamoya, el síndrome de los nodos linfáticos mucocutáneos, el infarto de miocardio, las isquemias en el miocardio, la miocarditis, la pericarditis, las enfermedades en los vasos periféricos, la flebitis, la poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Sneddon, la estenosis, el síndrome de la vena cava superior, el síndrome X, la taquicardia, la arteritis de Takayasu, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la telangiectasis, la arteritis temporal, la tetralogía de Fallot, la tromboangiitis obliterante, la trombosis, la tromboembolia, la atresia en la válvula tricúspide, las várices en las venas, las enferme-

dades en los vasos, la vasculitis, el vasoespasmo, la fibrilación ventricular, el síndrome de Williams, las úlceras en las piernas, las trombosis en las venas profundas o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar y/o prevenir la hipertrofia cardiaca, la enfermedad cardiaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina, la angina de pecho, las arritmias, las enfermedades cardiovasculares, las cardiomiopatías, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la restenosis, la estenosis, la trombosis o la arteriosclerosis.

En la presente invención también se provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, que presentan la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

En la presente invención también se provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un método para tratar y/o prevenir los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

En la presente invención también se provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir diversos trastornos, particularmente los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

En la presente invención también se provee un método para tratar y/o prevenir diversos trastornos, particularmente los trastornos que se mencionaron con anterioridad, que comprende usar una cantidad eficaz de diversos compuestos de acuerdo con la invención.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), junto con al menos uno o más ingredientes activos adicionales.

Tal como se lo emplea en la presente, el término “combinación farmacéutica” hace referencia a una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y que cumple la función de un ingrediente activo, con al menos otro ingrediente activo, con ingredientes adicionales, vehículos, diluyentes y/o solventes o sin ellos.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (**I**), (**Ia**) o (**Ib**), en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Tal como se lo emplea en la presente, el término “composición farmacéutica” hace referencia a una formulación galénica que comprende al menos un agente con actividad farmacéutica combinado con al menos un ingrediente adicional, un vehículo, un diluyente y/o un solvente.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

Los compuestos de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) pueden administrarse en forma de agentes farmacéuticos individuales o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, de manera tal que la combinación no provoque efectos colaterales inaceptables. Esta combinación farmacéutica puede comprender una sola forma de dosificación con un compuesto de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, el compuesto de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y cada agente terapéutico adicional pueden encontrarse en su propia forma de dosificación. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y el agen-te terapéutico adicional pueden administrársele al paciente en una sola forma de dosificación oral, que puede ser una tableta o una cápsula. Como alternativa, cada agente puede administrarse en su propia forma de dosificación. Cuando se empleen formas de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) y los uno o más agentes terapéuticos adicionales podrán administrarse de una manera esencialmente simultánea (es decir, al mismo tiempo) o en momentos separados (p.ej., de manera consecutiva).

En particular, los compuestos de la presente invención pue-

den usarse en combinaciones únicas o separadas con otros agentes antitumorales, que pueden ser agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes que pueden usarse en terapias hormonales, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de la camptotecina, inhibidores de quinasas, drogas dirigidas, anticuerpos, interferones, modificadores de las respuestas biológicas, compuestos antiangiogénicos u otras drogas antitumorales. Con relación a lo anterior, a continuación se provee una lista no limitativa de diversos ejemplos de agentes secundarios que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención.

- Los agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, los N-óxidos de mostazas de nitrógeno, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el tiotepa, la ranimustina, la nimustina, la temozolomida, la altretamina, la apaziquona, la brostalicina, la bendamustina, la carmustina, la estramustina, la fotemustina, la glufosfamida, la mafosfamida, la bendamustina y el mitolactol.
- Los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, sin limitaciones, el cisplatino, el carboplatino, el eptaplatino, el lobaplatino, el nedaplatino, el oxaliplatino y el satraplatino.
- Los antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, el metotrexato, los ribósidos de 6-mercaptopurinas, la mercaptopurina, el 5-fluorouracilo, que puede usarse solo o en combinación con leucovorina, el tegafur, la doxi-

fluridina, el carmofur, la citarabina, el octofosfato de citarabina, la enocitabina, la gemcitabina, la fludarabina, la 5-azacitidina, la capecitabina, la cladribina, la clofarabina, la decitabina, la eflornitina, la etinilcitidina, el arabinósido de citosina, la hidroxiurea, el melfalán, la nelarabina, el nolatrexed, la ocfosfita, el premetrexed de disodio, la pentostatina, el pelitrexol, el raltitrexed, la triapina, el trimetrexato, la vidarabina, la vincristina y la vinorelbina.

- Los agentes que pueden usarse en las terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, el exemestano, el lupron, el anastrozol, el doxercalciferol, el fadrozol, el formestano, los inhibidores de la 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, los inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa, tales como el acetato de abiraterona, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como el finasteride y el epristeride, los antiestrógenos, tales como el citrato de tamoxifeno y el fulvestrant, el trelstar, el toremifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno, el letrozol, los antiandrógenos, tales como la bicalutamida, la flutamida, la mifepristona, la nilutamida y el casodex, las antiprogesteronas y las combinaciones de éstos.
- Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis, por ejemplo, las epotilonas, tales como la sagopilona, la

ixabepilona o la epotilona B, la vinblastina, la vinflunina, el docetaxel y el paclitaxel.

- Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, la aclarubicina, la doxorrubicina, el amonafide, el belotecano, la camptotecina, la 10-hidroxicamptotecina, la 9-aminocamptotecina, el diflomotecano, el irinotecano, el topo-tecano, la edotecarina, la epimbicina, el etopósido, el exatecano, el gimatecano, el lurtotecano, la mitoxantrona, la pirambicina, la pixantrona, el rubitecano, el sobuzoxano, el taflupósido y las combinaciones de éstos.
- Los agentes que actúan sobre el sistema inmune incluyen los interferones, tales como el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a y el interferón gamma-n1, y otros agentes para potenciar el sistema inmune, tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, el filgrastim, el lentinano, el sizofilano, TeraCys, el ubenimex, la aldesleuquina, el alemtuzumab, BAM-002, la dacarbazina, el daclizumab, la denileuquina, el gemtuzumab, la ozogamicina, el ibritumomab, el imiquimod, el lenograstim, la vacuna contra los melanomas de Corixa, la vacuna contra los melanomas de Merial, el molgramostim, el sargramostim, la tasonermina, la tecleuquina, la timalasina, el tositumomab, la vimlizina, el epratuzumab, el mitumomab, el oregovo-

mab, el pemtumomab y Provenge.

- Los modificadores de las respuestas biológicas abarcan aquellos agentes con los cuales pueden modificarse los mecanismos de defensa de los organismos vivos y aquellos agentes con los cuales pueden modificarse parámetros biológicos como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células que constituyen los tejidos, en cuyo caso pueden conferirles actividad antitumoral. Estos agentes incluyen, por ejemplo, la krestina, el lentinano, el sizofirano, el picibanil, ProMune y el ubenimex.
- Los compuestos antiangiogénicos incluyen, sin limitaciones, la acitretina, el aflibercept, la angiostatina, la aplidina, el asentar, el axitinib, la recentina, el bevacizumab, el brivanib, el alaninat, el cilengtide, la combretastatina, DAST, la endostatina, el fenretinide, la halofuginona, el pazopanib, el ranibizumab, el rebimastat, el removab, el revlimid, el sorafenib, el vatalanib, la escualamina, el sunitinib, el telatinib, la talidomida, la ukraína y la vitaxina.
- Los anticuerpos incluyen, sin limitaciones, el trastuzumab, el cetuximab, el bevacizumab, el rituximab, el ticilimumab, el ipilimumab, el lumiliximab, el catumaxomab, el atacicept, el oregovomab y el alemtuzumab.
- Los inhibidores del VEGF incluyen, por ejemplo, el sorafenib, DAST, el bevacizumab, el sunitinib, la recentina, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el

brivanib, el alaninato, el vatalanib, el pazopanib, el ranibizumab y Palladia.

- Los inhibidores del EGFR (HER1) incluyen, por ejemplo, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib y Zactima.
- Los inhibidores de HER2 incluyen incluyen, por ejemplo, el lapatinib, el tratuzumab y el pertuzumab.
- Los inhibidores de mTOR incluyen, p.ej., el temsirolimus, el sirolimus, la rapamicina y el everolimus.
- También es posible usar diversos inhibidores de c-Met, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT o inhibidores de las CDK, tales como la roscovitina y el flavopiridol.
- Los inhibidores de los puntos de verificación en el ensamblaje de los husos y los agentes antimitóticos dirigidos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la PLK, los inhibidores de Aurora (por ejemplo, la hesperadina), los inhibidores de las quinasas que se encuentran en los puntos de verificación y los inhibidores de KSP.
- Los inhibidores de HDAC incluyen, p.ej., el panobinostat, el vorinostat, MS275, el belinostat y LBH589.
- Adicionalmente, pueden usarse inhibidores de HSP90, inhibidores de HSP70 o inhibidores de los proteasomas, tales como el bortezomib y el carfilzomib.
- Los inhibidores de las quinasas de serina y treonina incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la MEK, ta-

les como RDEA 119, y los inhibidores de Raf, tales como el sorafenib.

- Los inhibidores de la farnesil transferasa incluyen, por ejemplo, el tipifarnib.
- Los inhibidores de las quinasas de tirosina incluyen, por ejemplo, el dasatinib, el nilotibib, DAST, el bosutinib, el sorafenib, el bevacizumab, el sunitinib, AZD2171, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el mesilato de imatinib, el brivanib, el alaninato, el pazopanib, el ranibizumab, el vatalanib, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib, el lapatinib, el tratuzumab, el pertuzumab, los inhibidores de c-Kit, Palladia y el masitinib.
- También pueden usarse diversos agonistas de los receptores de la vitamina D.
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen, p.ej., el obatoclax, el oblimersen de sodio y el gosipol.
- Los antagonistas del conjunto de receptores que participan en la diferenciación número 20 incluyen, por ejemplo, el rituximab.
- Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen, por ejemplo, la gemcitabina.
- Los agonistas del receptor de los ligandos que inducen apoptosis 1 incluyen, por ejemplo, el mapatumumab.
- Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina incluyen, por ejemplo, rEV598, el xaliprode, el clorhidrato de palonosetrona, el grani-

setrón, el zindol y AB-1001.

- Los inhibidores de las integrinas incluyen los inhibidores de la integrina alfa 5-beta 1, tales como E7820, JSM 6425, el volociximab, y la endostatina.
- Los antagonistas de los receptores de andrógenos incluyen, por ejemplo, el decanoato de nandrolona, la fluoximesterona, Android, Prost-aid, la andromustina, la bicalutamida, la flutamida, la apo-ciproterona, la apo-flutamida, el acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, el acetato de ciproterona y la nilutamida.
- Los inhibidores de la aromatasa incluyen, por ejemplo, el anastrozol, el letrozol, la testolactona, el exemestano, la aminoglutetimida y el formestano.
- También pueden usarse diversos inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz.
- Otros agentes anticancerosos incluyen, por ejemplo, la alitretinoina, el ampligén, el atrasentán, el bexaroteno, el bortezomib, el bosentán, el calcitriol, el exisulind, la fotemustina, el ácido ibandrónico, la miltefosina, la mitoxantrona, la I-asparraginasa, la procarbazina, la dacarbazina, la hidroxicarbamida, la pegaspargasa, la pentostatina, el tazaroteno, el velcade, el nitrato de galio, la canfosfamida, la darinaparsina y la tretinoína.

En el contexto del tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con una terapia con radiación y/o con diversas intervenciones qui-

rúrgicas.

En otra forma de realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinaciones únicas o separadas con uno o más ingredientes activos de otro tipo, tales como 131I-chTNT, el abarelix, la abiraterona, la aclarrubicina, la aldesleuquina, el alemtuzumab, la alitretinoína, la altretamina, la aminoglutetimida, la amrubicina, la amsacrina, el anastrozol, la arglabina, el trióxido de arsénico, la asparraginasa, la azacitidina, el basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), el belotecano, la bendamustina, el bevacizumab, el bexaroteno, la bicalutamida, el bisantreno, la bleomicina, el bortezomib, la buserelina, el busulfán, el cabazitaxel, el folinato de calcio, el levofolinato de calcio, la capecitabina, el carboplatino, el carmofur, la carmustina, el catumaxomab, el celecoxib, la celmoleuquina, el cetuximab, el clorambucil, la clormadinona, la clormetina, el cisplatino, la cladribina, el ácido clodrónico, la clofarabina, la crisantaspasa, la ciclofosfamida, la ciproterona, la citarabina, la dacarbazina, la dactinomicina, la darbepoyetina alfa, el dasatinib, la daunorrubicina, la decitabina, el degarelix, la denileuquina, el diftitox, el denosumab, la deslorelina, el cloruro de dibrospidio, el docetaxel, la doxifluridina, la doxorrubicina, que puede combinarse con una estrona, el eculizumab, el edrecolomab, el acetato de eliptinio, el eltrombopag, la endostatina, la enocitabina, la epirrubicina, el epitiostanol, la epoyetina

alfa, la epoyetina beta, el eptaplatino, la eribulina, el erlotinib, el estradiol, la estramustina, el etopósido, el everolimus, el exemestano, el fadrozol, el filgrastim, la fludarabina, el fluorouracilo, la flutamida, el formestano, la fotemustina, el fulvestrant, el nitrato de galio, el ganirelix, el gefitinib, la gemcitabina, el gemtuzumab, el glutoxim, la goserelina, el diclorhidrato de histamina, la histrelina, la hidroxicarbamida, las semillas de I-125, el ácido ibandrónico, el ibritumomab, el tiuxetano, la idarrubicina, la ifosfamida, el imatinib, el imiquimod, el improsulfán, el interferón alfa, el interferón beta, el interferón gamma, el ipilimumab, el irinotecano, la ixabepilona, el lanreótido, el lapatinib, la lenalidomida, el lenograstim, el lentinano, el letrozol, la leuprorelina, el levamisol, el lisuride, el lobaplatino, la lomustina, la lonidamina, el masoprocol, la medroxiprogesterona, el megestrol, el melfalán, el mepitiostano, la mercaptopurina, el metotrexato, el metoxsalén, el aminolevulinato de metilo, la metiltestosterona, el mifamurtide, la miltefosina, el miriplatino, el mitobronitol, la mitoguazona, el mitolactol, la mitomicina, el mitotano, la mitoxantrona, el nedaplatino, la nelarabina, el nilotinib, la nilutamida, el nimotuzumab, la nimustina, la nitracrina, el ofatumumab, el omeprazol, la oprelvequina, el oxaliplatino, la terpaia génica basada en p53, el paclitaxel, la palifermina, las semillas de paladio 103, el ácido pamidrónico, el panitumumab, el pazopanib, la pegaspargasa, la PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-

epoyetina beta), el pegfilgrastim, el peginterferón alfa-2b, el pemetrexed, la pentazocina, la pentostatina, la peplomicina, la perfosfamida, el picibanil, la pirarrubicina, el plerixafor, la plicamicina, el poliglusam, el fosfato de poliestradiol, el polisacárido K, el porfimer de sodio, el pralatrexato, la prednimustina, la procarbazina, el quinagolide, el cloruro de radio-223, el raloxifeno, el raltitrexed, la ranimustina, el razoxano, el regorafenib, el ácido risedrónico, el rituximab, la romidepsina, el romiplostim, el sargramostim, el sipuleucel-T, el sizofiran, el sobuzoxano, el glicididazol de sodio, el sorafenib, la estreptozocina, el sunitinib, la talaporfina, el tamibaroteno, el tamoxifeno, la tasonermina, la teceleuquina, el tegafur, que puede combinarse con gimeracil y/u oteracil, la temoporfina, la temozolomida, el temsirolimus, el tenipósido, la testosterona, la tetrofosmina, la talidomida, el tiotepa, la timalfasina, la tioguanina, el tocilizumab, el topotecano, el toremifeno, el tositumomab, la trabectedina, el trastuzumab, el treosulfano, la tretinoína, el trilostano, la triptorelina, la trofosfamida, el triptofano, el ubenimex, la valrubicina, el vandetanib, el vapreóptido, el vemurafenib, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinflunina, la vinorelbina, el vorinostat, el vorozol, las microesferas de vidrio con itrio-90, la zinostatina, la zinostatina, el stimalamer, el ácido zoledrónico y la zorrubicina.

A continuación se detallan los objetivos generales del uso

de los agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con los compuestos o las composiciones de la presente invención.

(1) La obtención de una eficacia superior en el contexto de la reducción del crecimiento de los tumores, o incluso la eliminación de los tumores, en comparación con el resultado que podría obtenerse con la administración de cualquiera de los agentes por separado.

(2) La posibilidad de administrar cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos.

(3) La puesta en práctica de un tratamiento quimioterapéutico que pueda ser bien tolerado por el paciente, con menos complicaciones farmacológicas que las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado o con cualquier otra combinación.

(4) La obtención de un espectro de tratamiento del cáncer más amplio en los mamíferos, especialmente en los seres humanos.

(5) La obtención de una frecuencia de respuesta más elevada entre los pacientes tratados.

(6) La obtención de una supervivencia más prolongada entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales.

(7) La demora del progreso de los tumores.

(8) La obtención de una eficacia y una tolerabilidad al menos tan buenas como las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado, o en comparación con

cualquier otra combinación posible.

Además, los compuestos de fórmula (**I**), (**Ia**) o (**Ib**) pueden usarse, por sí solos o en composiciones, en la investigación, en el diagnóstico, como herramientas de referencia en diversos análisis o con fines semejantes bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar una acción sistémica y/o local. En este contexto, es posible administrarlos por una vía apropiada, p.ej., por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, ótica o a través de la conjuntiva, o bien en forma de implantes o stents.

Cuando se recurre a estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de aplicación apropiadas.

Cuando se recurre a una administración oral, pueden emplearse formas de administración como las que se describen en los antecedentes técnicos, con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse rápidamente, de manera directa y/o en formas modificadas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas cristalinas, amorfas y/o disueltas, por ejemplo, en forma de tabletas, que pueden descomponerse rápidamente en la cavidad oral (donde las tabletas pueden estar recubiertas o no, y donde los recubrimientos pueden ser recubrimientos entéricos, con los cuales puede efectuarse una administración demorada, o pueden ser recubri-

mientos insolubles, con los cuales puede controlarse la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención), películas, que pueden estar combinadas con obleas o liofilizados, cápsulas (que pueden ser cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

Puede recurrirse a una administración parenteral sin pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal e intralumbar) o con pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea e intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen las preparaciones inyectables y las infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles, entre otros.

Otras formas de administración apropiadas incluyen, por ejemplo, los inhaladores y los nebulizadores, que pueden usarse en la administración por inhalación, las gotas, las soluciones y las atomizaciones, que pueden usarse en la administración por vía nasal, las tabletas, las películas, las obleas y las cápsulas, que pueden usarse en la administración por vía lingual, sublingual o bucal, los supositorios, que pueden usarse en la administración por vía rectal, las preparaciones que pueden administrarse por vía

ocular o por vía ótica, las cápsulas que pueden administrarse por vía vaginal, las suspensiones acuosas, p.ej., las lociones o las mezclas agitadas, las suspensiones lipofílicas, los ungüentos, las cremas, los sistemas terapéuticos transdérmicos, que incluyen los yesos, la leche, las pastas, las espumas, los polvos, los implantes y los stents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse en las formas de administración que se mencionaron con anterioridad. Para prepararlos, es posible mezclarlos con coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Estos coadyuvantes incluyen, entre otros, los vehículos (p.ej., la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los solventes (p.ej., los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes o los agentes humectantes (p.ej., el dodecil sulfato de sodio o el oleato de polioxisorbitan), los aglutinantes (p.ej., la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (p.ej., la albúmina), los estabilizadores (p.ej., los antioxidantes, tales como el ácido ascórbico), los colorantes (p.ej., los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro) y los agentes para enmascarar el sabor y/o el aroma.

En la presente invención también se proveen medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente en combinación con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables,

y su uso en las aplicaciones que se enumeraron con anterioridad.

Cuando los compuestos de la presente invención han de ser administrados en forma de fármacos en los seres humanos o en los animales, es posible usarlos por sí solos o en forma de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden contener, por ejemplo, entre 0,1% y 99,5% (más preferiblemente entre 0,5% y 90%) del ingrediente activo, que puede estar combinado con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de acuerdo con la invención, que pueden presentar la fórmula general (**I**) o (**Ia**), y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, para lo cual puede recurrirse a métodos conocidos por aquellos versados en la técnica.

Los niveles de dosificación y la duración de la administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención podrán modificarse con el objeto de administrar una cantidad que sea apropiada para obtener la respuesta terapéutica deseada en el paciente que se desee tratar, y para que adicionalmente no se produzcan efectos tóxicos.

Materiales y métodos

Los valores porcentuales que se proveen en los ensayos y los ejemplos más adelantes son porcentajes en peso, a menos

que se indique lo contrario. Asimismo, las partes son partes en peso. Las proporciones entre los solventes, las proporciones de las diluciones y los datos relacionados con la concentración de las soluciones que solamente comprenden líquidos están basados en el volumen.

Los compuestos fueron analizados en ensayos biológicos específicos, en una o más ocasiones. Cuando se los sometió a más de un análisis, los datos informados son los valores promedio o los valores de la mediana, que se describen a continuación.

El valor promedio, que también se conoce como la media aritmética, es la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de análisis realizados.

El valor de la mediana es el valor del medio en el grupo de los valores ordenados de manera ascendiente o descendiente. Si la cantidad de valores en el conjunto de da-tos es impar, la mediana es el valor del medio. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los compuestos de los ejemplos fueron sintetizados en una o más ocasiones. Cuando se los sintetizó más de una vez, los datos de los ensayos biológicos son los valores promedio o los valores de la mediana, que se calcularon sobre la base de los datos que se obtuvieron cuando se analizó cada lote de compuestos.

Las propiedades farmacológicas y fisicoquímicas de los compuestos pueden determinarse in vitro de acuerdo con los en-

sayos y los métodos que se describen a continuación.

1. Análisis de la actividad de la quinasa con la CDK9/ciclina T1

La actividad de inhibición de la CDK9/ciclina T1 de los compuestos de la presente invención se determinó usando el ensayo basado en la TR-FRET que se describe a continuación. Se adquirió una CDK9 y una ciclina T1 humanas completas y marcadas con His, que habían sido expresadas en células de insectos y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con Ni-NTA, en Invitrogen (cat. N° PV4131). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22°C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agre-

gando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22°C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 1 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, N° 558389, y un anticuerpo del tipo de la IgG marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó a 22°C durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejem-

plo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0%, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100%. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros.

2. Análisis de la actividad de la quinasa con la CDK2/ciclina E

La actividad de inhibición de la CDK2/ciclina E de los compuestos de la presente invención se determinó usando el ensayo basado en la TR-FRET que se describe a continuación.

Se adquirieron proteínas de fusión recombinantes que comprendían la GST y la CDK2 humana y la GST y la ciclina E humana, que habían sido expresadas en células de insectos

(Sf9) y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con glutatión y sefarosa, en ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución del complejo de la CDK2 y la ciclina E en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22°C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22°C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la

CDK2 y la ciclina E se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, N° 558389, y un anticuerpo del tipo de la IgG marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto N° AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó a 22°C durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, p. ej., en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0%, y sobre

la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100%. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la IC50 se de-terminaron a través de un ajuste de 4 parámetros.

3. Análisis de la proliferación

Se sembraron células tumorales humanas cultivadas (de las líneas NCI-H460, que es una línea de células de un carcinoma de las células pulmonares no pequeñas humanas, ATCC HTB-177, DU145, que es una línea de células de un carcinoma de próstata humana independiente de hormonas, ATCC HTB-81, HeLa-MaTu, que es una línea de células de un carcinoma de cuello uterino humano de EPO-GmbH, Berlín, HeLa-MaTu-ADR, que es una línea de células de un carcinoma de próstata humana resistente a múltiples drogas de EPO-GmbH, Berlín, HeLa, que es una línea de células de un tumor de cuello uterino humano, ATCC CCL-2, Caco-2, que es una línea de células de un carcinoma de colorrectal humano, ATCC HTB-37, B16F10, que es una línea de células de un melanoma de ratón, ATCC CRL-6475), en una densidad de 5000 célu-

las/cavidad (para las líneas DU145 y HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/cavidad (para las líneas NCI-H460, HeLa-MaTu y HeLa), 1500 células/cavidad (para la línea Caco-2) o 1000 células/cavidad (para la línea B16F10), en una placa de microtitulación de 96 cavidades, en 200 µl del medio de cultivo respectivo, con la adición de 10% de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa equivalente a 0%) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue cambiado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se agregaron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM y un rango de entre 0,001 y 10 µM; la concentración final del solvente, el dimetil sulfóxido, fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino, para lo cual las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11%, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristalino al 0,1% (con un pH de 3,0). Después de someter las células coloreadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución

de ácido acético al 10%. La absorbancia se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiendo los valores medidos a una normalización en función de la absorbancia en la placa de control equivalente a 0% y la absorbancia en las células sin tratar (0 µM), equivalente a 100%. Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros.

4. Ensayo para determinar la solubilidad en un frasco con agitación en equilibrio

La solubilidad termodinámica de los compuestos en agua se determinó a través de un ensayo en un frasco con agitación en equilibrio (véase, p.ej., E. H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, **2008**). Se preparó una solución saturada de la droga y se la agitó durante 24 horas para asegurar que se hubiera alcanzado el equilibrio. Se centrifugó la solución para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en la solución usando una curva de calibración de referencia.

Para preparar las muestras, se pesaron 2 mg del compuesto sólido en un recipiente de vidrio de 4 ml y se agregó 1 ml de un amortiguador de fosfato con un pH de 6,5. Las suspensiones se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se realizó una centrifugación. Para preparar las muestras para la calibración de referencia, se disolvieron 2 mg de las muestras sólidas en 30 ml de aceto-

nitrilo. Después de someter las soluciones a una sonicación, se las diluyó con agua hasta 50 ml. Las muestras y las referencias se cuantificaron por medio de una HPLC con una detección UV. Con cada muestra, se analizaron dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Con las referencias, se analizaron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl).

En la cromatografía, se usó una columna de HPLC Xterra MS C18, de 2,5 µm, 4,6 x 30 mm. Para las muestras, se realizaron tres inyecciones de 5 µl y tres inyecciones de 50 µl. Para las referencias, se realizaron inyecciones de 5 µl, de 10 µl y de 20 µl. La velocidad del flujo fue de 1,5 ml/minuto. La fase móvil comprendió un gradiente ácido. El componente A comprendió agua con 0,01% de TFA. El componente B comprendió acetonitrilo con 0,01% de TFA. El gradiente comprendió 95% de A y 5% de B en el minuto 0. Entre el minuto 0 y el minuto 3, se empleó un gradiente lineal hasta 35% de A y 65% de B. Entre el minuto 3 y el minuto 5, se realizó un mantenimiento isocrático con 35% de A y 65% de B. Entre el minuto 5 y el minuto 6, se realizó un mantenimiento isocrático con 95% de A y 5% de B. En el detector UV, se empleó una longitud de onda cercana al máximo de la absorción (entre 200 y 400 nm).

Las áreas de las inyecciones de las muestras y de las referencias y el valor de la solubilidad (que se expresa en mg/l) se calcularon usando un software apropiado para la HPLC (Waters Empower 2 FR).

5. Análisis de la anhidrasa carbónica

Este ensayo se basa en la hidrólisis del acetato de 4-nitrofenilo por las anhidrasas carbónicas (Pocker y Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), con la determinación fotométrica subsiguiente del producto coloreado, el 4-nitrofenolato, a 400 nm, que puede realizarse con un espectrofotómetro de 96 canales.

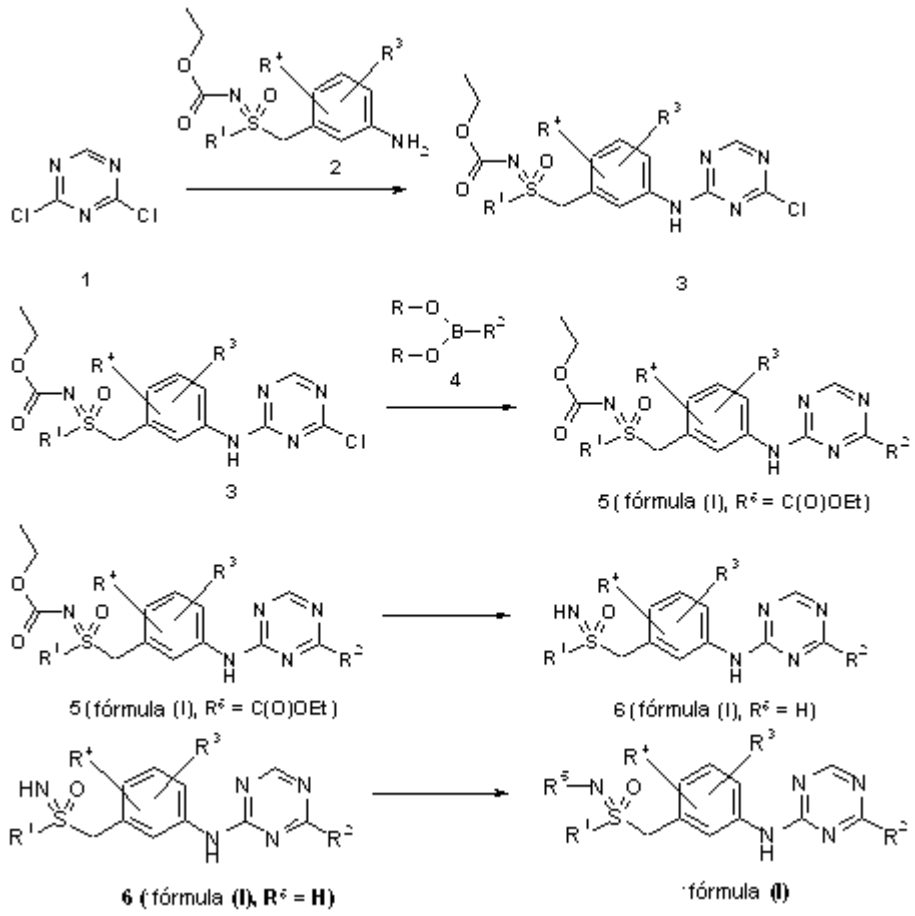
Se pipetearon por cuadruplicado 2 µl de los compuestos de prueba disueltos en DMSO (en una dilución de 1 en 100), en una concentración final de entre 0,03 y 10 micromol/l, en una placa de microtitulación de 96 cavidades. Las cavidades que contenían el solvente pero no los compuestos de prueba se usaron como controles de referencia (se usaron cavidades sin anhidrasas carbónicas para determinar los valores en ausencia de enzimas y cavidades con anhidrasas carbónicas para determinar la actividad de las enzimas no inhibidas).

Se pipetearon 188 µl del amortiguador del ensayo (que comprendía 10 milimol/l de Tris/HCl, pH 7,4, y 80 milimol/l de NaCl), con 3 unidades/cavidad de la anhidrasa carbónica 1 (es decir, la anhidrasa carbónica humana 1, de Sigma, N° C4396) o sin ella, con el objeto de determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica 1, o 3 unidades/cavidad de la anhidrasa carbónica 2 (es decir, la anhidrasa carbónica humana 1, de Sigma, N° C6165), con el objeto de determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica 2, en las cavidades de una placa de microtitulación. La reacción enzimática se inició agregando 10 µl de una solución del sustrato (que

comprendió 1 milimol/l de acetato de 4-nitrofenilo (de Fluka, Nº 4602) disuelto en acetonitrilo anhidro (con una concentración final del sustrato de 50 micromol/l). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La absorción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 400 nm. La inhibición de las enzimas se calculó después de someter los valores obtenidos a una normalización basada en la absorción en las cavidades sin las enzimas (que representó una inhibición de 100%) y en la absorción en las cavidades con las enzimas no inhibidas (que representó una inhibición de 0%). Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros.

Ejemplos de la preparación de los compuestos de la invención

Las triazinas disustituidas de acuerdo con la presente invención preferiblemente se sintetizan de acuerdo con las secuencias de síntesis que se representan en los esquemas 1, 2, 3 y 4 a continuación.



Esquema 1

En el primer paso, se hace reaccionar la 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (**1**) con una anilina apropiada (**2**), con el fin de obtener una 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**). La reacción puede llevarse a cabo con un equivalente de la anilina (**2**), en un solvente inerte como la DMF, el THF, el DME, el dioxano o un alcohol como el isopropanol, o bien en una mezcla de solventes de este tipo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura menor que 0°C, de manera tal que la mezcla de reacción se mantenga homogénea. Bajo las condiciones preferidas, se emplea una base adicional, tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina.

En el segundo paso, se hace reaccionar el intermediario de

4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**) con un derivado de ácido borónico R^2-$B(OR)_2$ (**4**), con el propósito de obtener un compuesto de fórmula (**5**). El derivado de ácido borónico (**4**) puede ser un ácido borónico (donde R es -H) o un éster de un ácido borónico, p.ej., un éster de isopropilo (donde R es $-CH(CH_3)_2$), y preferiblemente es un éster de pinacol, donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

La reacción de unión puede ser catalizada con un catalizador de Pd, por ejemplo, con catalizadores basados en Pd(0), tales como la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$ o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$, o bien con catalizadores basados en Pd(II), tales como la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, el acetato de paladio(II) combinado con trifenilfosfina o el bicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$.

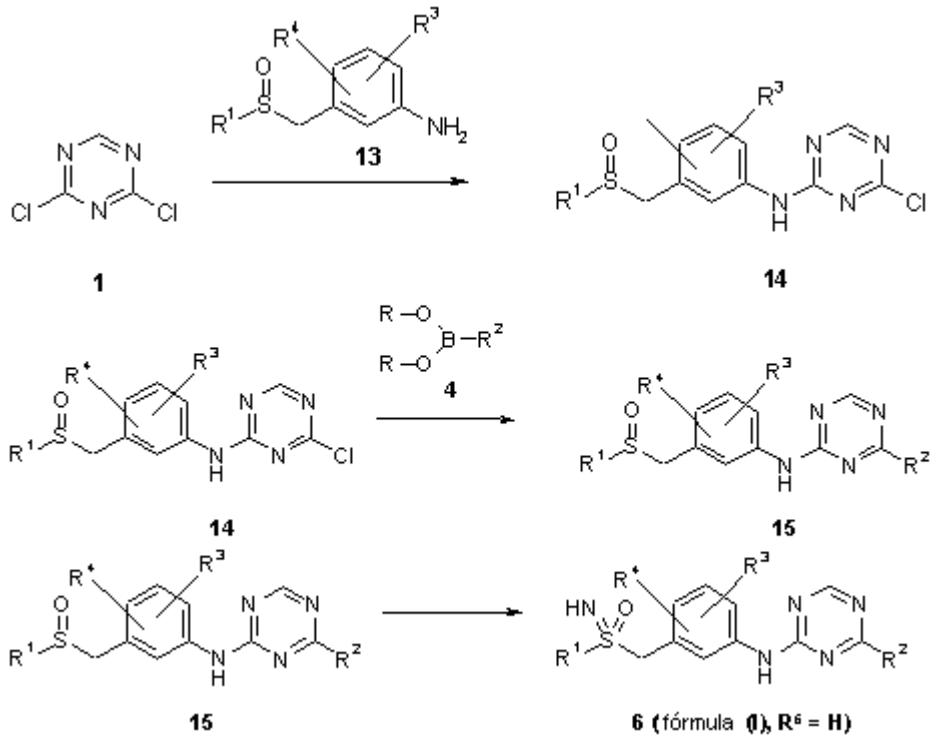
La reacción preferiblemente se pone en práctica en una mezcla que comprende un solvente, tal como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol, y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio acuoso, el bicarbonato de sodio acuoso o el fosfato de potasio.

Cuando se desprotegen los compuestos de fórmula (**5**), se obtienen las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6). La desprotección preferiblemente se pone en práctica con eta-

nolato de sodio en etanol, a una temperatura de 60°C.

Las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**) pueden hacerse reaccionar para obtener los derivados N-funcionalizados de fórmula (**I**).

En el esquema 2 se representa otra vía para sintetizar las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**).



Esquema 2

En el primer paso, se hace reaccionar la 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (**1**) con una anilina apropiada de fórmula (**13**), con el fin de obtener una 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina de fórmula (14). La reacción puede llevarse a cabo con un equivalente de la anilina (**13**), en un solvente inerte como la DMF, el THF, el DME, el dioxano o un alcohol como el isopropanol, o bien en una mezcla de solventes de este tipo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura menor que 0°C, de manera tal que la mezcla de

reacción se mantenga homogénea. Bajo las condiciones preferidas, se emplea una base adicional, tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina.

En el segundo paso, se hace reaccionar el interme-diario de 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina de fórmula (**14**) con un derivado de ácido borónico de fórmula R^2-$B(OR)_2$ (**4**), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (**15**). El derivado de ácido borónico de fórmula (**4**) puede ser un ácido borónico (donde R es -H) o un éster de un ácido borónico, p.ej., un éster de isopropilo (donde R es $-CH(CH_3)_2$), y preferiblemente es un éster de pinacol, donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

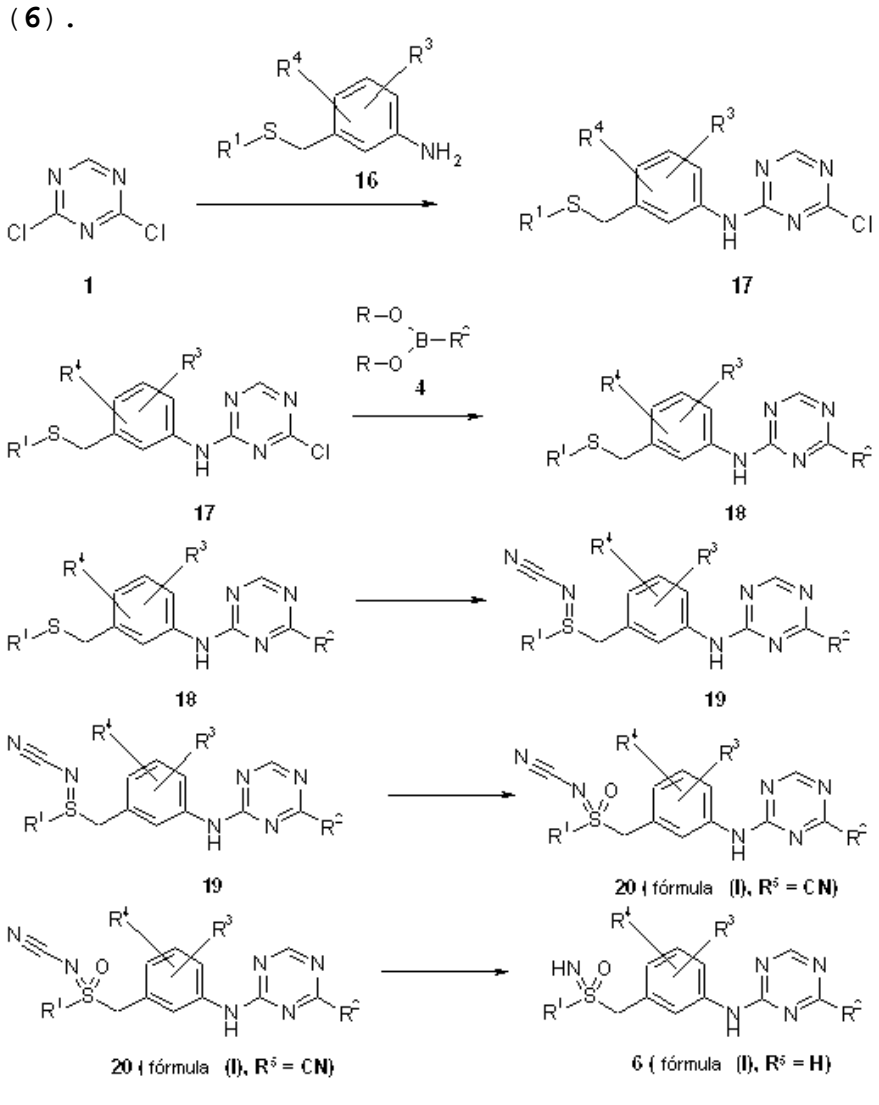
La reacción de unión puede ser catalizada con un catalizador de Pd, por ejemplo, con catalizadores basados en Pd(0), tales como la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$], o bien con catalizadores basados en Pd(II), tales como la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], el acetato de paladio(II) combinado con trifenilfosfina o el bicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [$Pd(dppf)Cl_2$].

La reacción preferiblemente se pone en práctica en una mezcla que comprende un solvente, tal como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol, y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio acuoso, el bicarbonato de sodio acuoso o el

fosfato de potasio.

Finalmente, el compuesto de fórmula (**15**) se hace reaccionar con azida de sodio en triclorometano y ácido sulfúrico a 45°C, de manera tal de obtener la sulfoximina N-desprotegida de fórmula (**6**) (véanse, por ejemplo, H. R. Bentley et al., J. Chem. Soc. **1952**, 1572; C. R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc. **1970**, 92, 6594; Satzinger et al., Angew. Chem. **1971**, 83, 83).

En el esquema 3 se representa otra vía para sintetizar las N-cianosulfoximinas de fórmula (**20**), que también pueden ser convertidas en las sulfoximinas desprotegidas de fórmula (**6**).



Esquema 3

En el primer paso, se hace reaccionar la 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (**1**) con una anilina apropiada de fórmula (**16**), con el objeto de obtener una 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina de fórmula (**17**). La reacción puede llevarse a cabo con un equivalente de la anilina de fórmula (**2**), en un solvente inerte como la DMF, el THF, el DME, el dioxano o un alcohol como el isopropanol, o bien en una mezcla de solventes de este tipo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura menor que 0°C, de manera tal que la mezcla de reacción se mantenga homogénea. Bajo las condiciones preferidas, se emplea una base adicional, tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina.

En el segundo paso, se hace reaccionar el intermediario de 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina de fórmula (**17**) con un derivado de ácido borónico de fórmula R^2-$B(OR)_2$ (**4**), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (**18**). El derivado de ácido borónico de fórmula (**4**) puede ser un ácido borónico (donde R es -H) o un éster de un ácido borónico, p.ej., un éster de isopropilo (donde R es $-CH(CH_3)_2$), y preferiblemente es un éster de pinacol, donde el intermediario de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

La reacción de unión puede ser catalizada con un catalizador de Pd, por ejemplo, con catalizadores basados en Pd(0), tales como la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0)

$[Pd_2(dba)_3]$, o bien con catalizadores basados en Pd(II), tales como la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, el acetato de paladio(II) combinado con trifenilfosfina o el bicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$.

La reacción preferiblemente se pone en práctica en una mezcla que comprende un solvente, tal como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol, y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio acuoso, el bicarbonato de sodio acuoso o el fosfato de potasio.

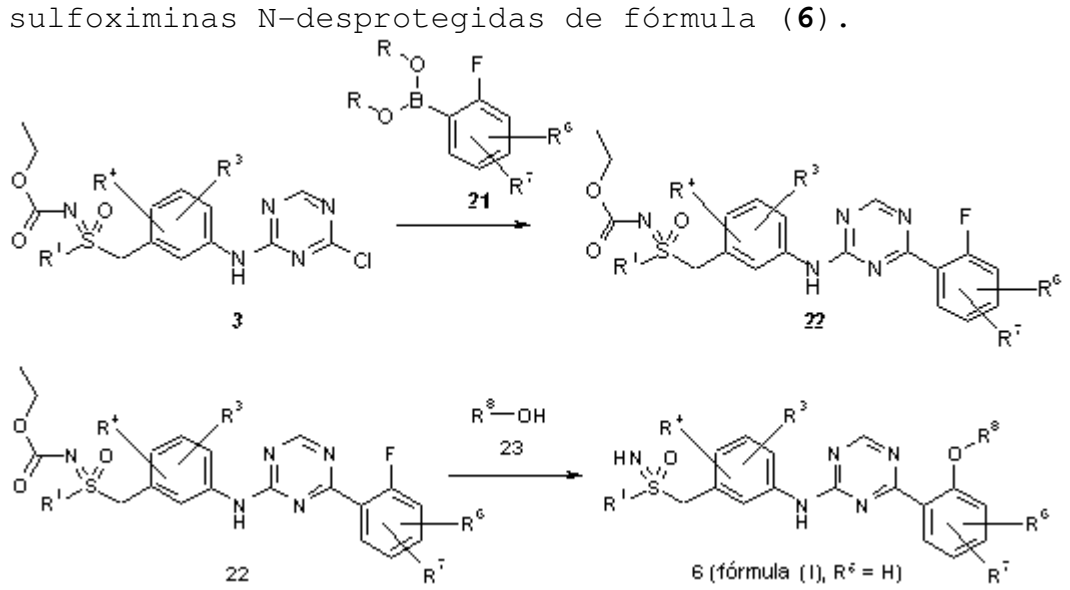
En el paso siguiente, el sulfuro de fórmula (**18**) se hace reaccionar con una amina de cianógeno, que sirve como fuente de nitrógeno, para obtener una N-cianosulfilimina de fórmula (**19**). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando NBS y terbutóxido de potasio en metanol, a temperatura ambiente (véase, p.ej., C. Bolm et al., Org. Lett. **2007**, 9, 3809). Se prefiere en mayor medida el uso de diacetato de iodobenceno en DCM, a temperatura ambiente (véase por ejemplo, J. M. Babcock, US 2009/0023782).

Finalmente, la N-cianosulfilimina de fórmula (**19**) se oxida para obtener una N-cianosulfoximina de fórmula (**20**). La reacción preferiblemente se pone en práctica usando mCPBA y carbonato de potasio en etanol, a temperatura ambiente (véase, por ejemplo, C. Bolm et al., Org. Lett. **2007**, 9, 3809). Se prefiere en mayor medida el uso de permanganato de potasio en acetona a 50°C (véase, p.ej., C. Bolm et al.,

Adv. Synth. Catal. **2010**, 352, 309).

El grupo N-ciano del compuesto (**20**) puede separarse a través de un tratamiento con TFAA, con lo que puede obtenerse una N-trifluoroacetilsulfoximina. Ésta puede con-vertirse en una sulfoximina libre de NH de fórmula (**6**) me-diante la metanólisis de la unidad de trifluoroacetilo (véase, p.ej., C. Bolm et al., Org. Lett. **2007**, 9(19), 3809).

En el esquema 4 se representa otra vía para sintetizar las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**).



Esquema 4

En el primer paso, se hace reaccionar el intermediario de 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (**3**) con un derivado de ácido orto-fluoro borónico apropiado de fórmula (**21**), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (**22**). El de-rivado de ácido borónico de fórmula (**21**) puede ser un ácido borónico (donde R es -H) o un éster de un ácido borónico, por ejemplo, un éster de isopropilo (donde R es $-CH(CH_3)_2$) o un éster de pinacol, donde el intermediario de ácido boró-nico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-

dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

La reacción de unión puede ser catalizada con un catalizador de Pd, por ejemplo, con catalizadores basados en Pd(0), tales como la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$], o bien con catalizadores basados en Pd(II), tales como la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$], el acetato de paladio(II) combinado con trifenilfosfina o el bicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [$Pd(dppf)Cl_2$].

La reacción preferiblemente se pone en práctica en una mezcla que comprende un solvente, tal como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol, y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio acuoso, el bicarbonato de sodio acuoso o el fosfato de potasio.

En el segundo paso, la unidad fluorada en la posición orto del sustituyente que se encuentra en la posición 4 del compuesto de fórmula (**22**) es reemplazada por un grupo alcoxilo apropiado, $-OR^8$. La reacción preferiblemente se pone en práctica mediante la adición de al menos dos equivalentes de hidruro de sodio a una solución que comprende el compuesto (**22**) en un alcohol (**23**), con el objeto de obtener las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (**6**). Las reacciones pueden llevarse a cabo a una temperatura de 60°C, o bien a una temperatura en el rango de entre 50°C y 70°C.

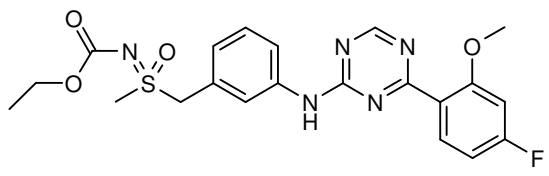
Preparación de los compuestos

A continuación se detallan las abreviaturas que se emplean en la descripción de las reacciones químicas y en la sección de ejemplos. $CDCl_3$ representa cloroformo deuterado. cHex representa ciclohexano. DCM representa diclorometano. DIPEA representa di-iso-propiletilamina. DME representa 1,2-dimetoxietano. DMF representa dimetilformamida. DMSO representa dimetil sulfóxido. Eq. representa equivalente. ES representa electronebulización. EtOAc representa acetato de etilo. EtOH representa etanol. iPrOH representa isopropanol. mCPBA representa ácido meta-cloroperoxibenzoico. MeOH representa metanol. MS representa espectrometría de masa. NBS representa N-bromosuccinimida. RMN representa resonancia magnética nuclear. $Pd(dppf)Cl_2$ representa un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II) con diclorometano. RT representa la temperatura ambiente. Sat. aq. representa acuoso saturado. SiO_2 representa sílice, en forma de gel. TFA re-presenta ácido trifluoroacético. TFAA representa anhídrido trifluoroacético. THF representa tetrahidrofurano.

Los nombres de acuerdo con la IUPAC que se proveen en los ejemplos se generaron usando el programa ACD/Name, versión 12.01, de ACD LABS.

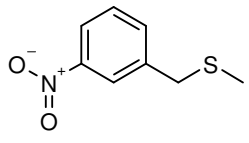
Ejemplo 1:

(rac)- [(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



Preparación del Intermediario 1.1:

1-[(Metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno

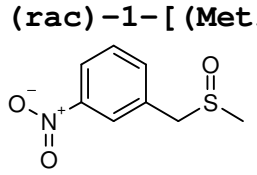


Se agregó metantiolato de sodio (13,5 g; 192 mmol) en dos porciones a una solución agitada de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (30,0 g; 175 mmol; Aldrich) en etanol (360 mL) a -15°C. El baño de frío se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar el producto deseado (32,2 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.2:

(rac)-1-[(Metilsulfinil)metil]-3-nitrobenceno



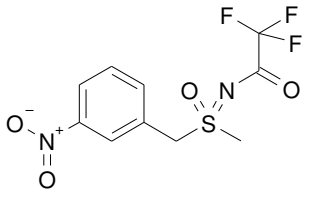
Se agregó cloruro de hierro(III) (0,55 g; 3,4 mmol) a una solución de 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno (21,6 g; 117,9 mmol) en acetonitrilo (280 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó ácido periódico (28,8 g; 126,1 mmol) bajo agitación en una por-

ción y la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C. El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de agregarse a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (163 g; 660 mmol) en agua helada (1500 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5) para dar el producto deseado (16,6 g; 83,1 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.3:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[metil(3-nitrobencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida



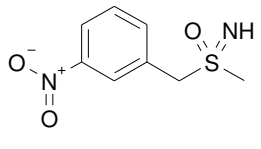
A una suspensión de (rac)-1-[(metilsulfinil)metil]-3-nitrobenceno (16,6 g; 83,1 mmol), trifluoroacetamida (18,8 g; 166,1 mmol), óxido de magnesio (13,4 g; 332,3 mmol) y dímero acetato de rodio(II) (1,7 g; 8,3 mmol) en DCM (2290 mL) se agregó diacetato de iodobenceno (40,1 g; 124,6 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 97:3) para

dar el producto deseado (25,6 g; 82,4 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,36 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,28 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.4:

(rac)-1-[(S-Metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobenceno

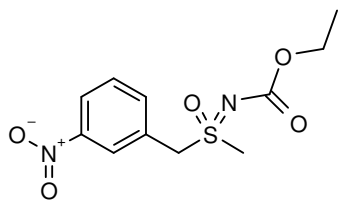


Se agregó carbonato de potasio (56,9 g; 411,8 mmol) a una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[metil(3-nitrobencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida (25,6 g; 82,4 mmol) en metanol (1768 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de diluirse con acetato de etilo y salmuera. Después de la extracción con acetato de etilo (2x) las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar el producto deseado (13,9 g; 65,1 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66 (ancho, 1H).

Preparación del Intermediario 1.5:

(rac)- [metil(3-nitrobencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



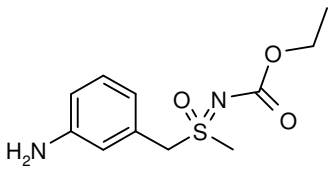
Se agregó clorocarbonato de etilo (8,1 mL; 84,6 mmol) por

goteo a una solución agitada de (rac)-1-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobenceno (13,9 g; 65,1 mmol) en piridina (615 mL) a 0°C. El lote se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 24 horas el lote se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto deseado (19,7 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, d_6- $CDCl_3$, 300K) δ = 8,30 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del Intermediario 1.6:

(rac)- [(3-aminobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



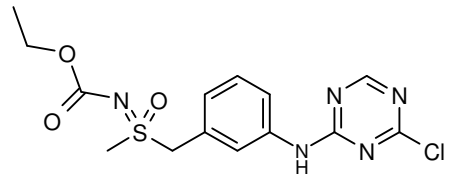
Se agregó solución de cloruro de titanio(III) (aproximadamente 15% en aproximadamente 10% ácido clorhídrico, 118 mL; Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de (rac)-[metil(3-nitrobencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo (5,0 g; 17,5 mmol) en THF (220 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 18 horas. El pH de la mezcla de reacción, que se enfrió con un baño de hielo, se elevó a 8 agregando solución de hidróxido de sodio 2N. El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró

y se concentró para dar el producto deseado (4,2 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 7,00 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 5,18 (ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H). 1,13 (tr, 3H).

Preparación del Intermediario 1.7:

(rac)- [{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



Se agregó DIPEA (3,1 mL; 17,8 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1,34 g; 8,9 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 18 mL) a -40°C. Luego se agregó una solución de (rac)- [(3-aminobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo (2,29 g; 8,9 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 9 mL) a esta temperatura. Bajo agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente lo largo de 3 horas a 0°C. El lote se concentró para dar el producto crudo (4,9 g) que se usó sin purificación adicional.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A1 = H_2O + 0,1% HCOOH

	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp
Retención:	0,88 min
MS(ES+):	m/z = 370 [M+H]

Preparación del producto final:

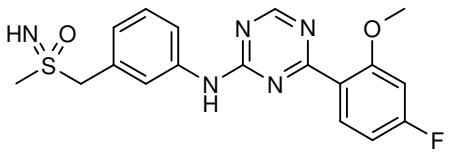
Un lote con (rac)- [{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo (400 mg), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (276 mg; 1,62 mmol; Aldrich) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (187 mg; 0,16 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5,0 mL) y solución de carbonato de potasio 2M (1,1 mL) se desgasificó usando argón. El lote se agitó bajo argón durante 80 minutos a 100°C. Luego de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5) para dar el producto deseado (178 mg; 0,39 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H),

7,84 (s, 1H), 7,74 (ancho, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



Una solución recién preparada de etanolato de sodio en etanol 1,5M (2,9 mL; 4,35 mmol) se agregó bajo argón a una solución de (rac)- [(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfanilideno]carbamato de etilo (500 mg; 1,09 mmol) en etanol (18,5 mL). El lote se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó más solución de etanolato de sodio en etanol 1,5M (2,9 mL; 4,35 mmol) y el lote se agitó durante otras 5 horas a 60°C. Luego de enfriar el lote se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 9:1) para dar el producto deseado (378 mg; 0,98 mmol).

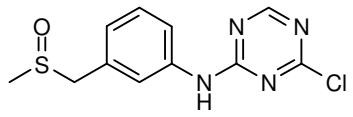
^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Preparación alternativa del Ejemplo 2 ((rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-

1,3,5-triazin-2-amina):

<u>Preparación del Intermediario 2.1</u>:

(rac)-4-Cloro-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



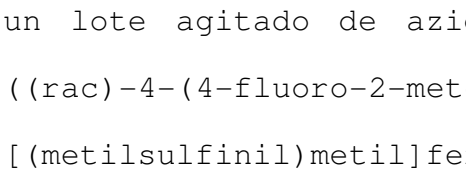
El Intermediario 2.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando (rac)-3-[(metilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSíntesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C_18 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de

	Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	1,13 min
MS(ES-):	m/z = 283 [M+H]

Preparación del Intermediario 2.2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Intermediario 2.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-4-cloro-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (ancho, 1H), 7,74 (ancho, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

Preparación del producto final

Se agregó ácido sulfúrico concentrado (2,5 mL) por goteo a un lote agitado de azida de sodio (0,61 g; 9,4 mmol) y ((rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (1,75 g; 4,7 mmol) en triclorometano (8,0 mL) a 0°C. El lote se agi-

tó durante 18 horas a 45°C. Enfriando en un baño de hielo el lote se diluyó cuidadosamente con agua helada. El lote se diluyó adicionalmente con solución saturada de cloruro de sodio y THF antes de agregar bicarbonato de sodio sólido bajo agitación para neutralizar el ácido. El lote se extrajo con THF (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el producto deseado (1,79 g; 4,6 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Ejemplo 3 y 4:

(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 1) y (+)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 2)

Se separó (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (véase ejemplo 2) en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x20 mm
Solvente:	Hexano / Etanol 60:40 + 0,1% Dietilamina
Flujo:	40 mL/min

Solución:	2600 mg / 44 mL EtOH/DMSO 2:1		
Inyección:	55 x 0,8 mL		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	Índice de rotación óptica

Ejemplo 3 Enantiómero 1	13,4 – 15,6	98,3	-5,2° +/- 0,31° (c = 1,0000 g/ 100 mL $CHCl_3$) 20°C o 17,9° +/- 0,48° (c = 1,0000 g/ 100 mL DMSO) 20°C
Ejemplo 4 Enantiómero 2	15,6 – 17,8	95,5	2,3° +/- 0,06° (c = 1,0000 g/ 100 mL $CHCl_3$) 20°C o -14,0° +/- 0,40° (c = 1,0000 g/ 100 mL DMSO) 20°C

Enantiómero 1: ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d,

1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

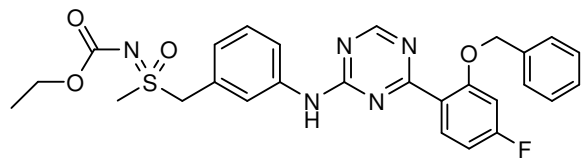
Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Debido a su índice de rotación óptica negativo en cloroformo, el Enantiómero 1 también se denomina (-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina.

El Enantiómero 2 también se denomina (+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina.

Ejemplo 5:

(rac)- {[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo



El Ejemplo 5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido [2-(benciloxi)-4-fluorofenil]borónico (ABCR GmbH & Co. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

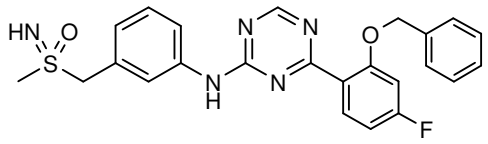
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001

Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 6:

(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 6 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H),

7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ejemplo 7 y 8:

(-)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 1) y (+)-4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 2)

Se separó (rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm		
Solvente:	Hexano / Etanol 50:50 + 0,1% Dietilamina		
Flujo:	30 mL/min		
Solución:	52 mg / 1,5 mL EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 0,75 mL		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	Índice de rotación óptica
Ejemplo 7 Enantiómero 1	12,0 - 13,5	> 99,9	-7,1° +/- 0,11° (c = 1,0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C

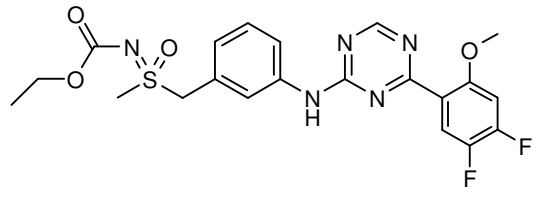
Ejemplo 8 Enantiómero 2	13,5 – 15,3	98,2	3,5° +/– 0,08° (c = 1,0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C

Enantiómero 1: ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Enantiómero 2: ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ejemplo 9:

(rac)- [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

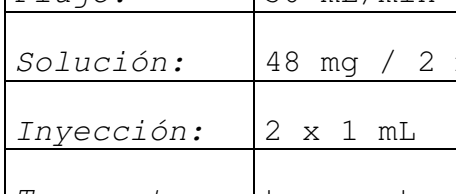


El Ejemplo 9 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 10:

(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 10 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

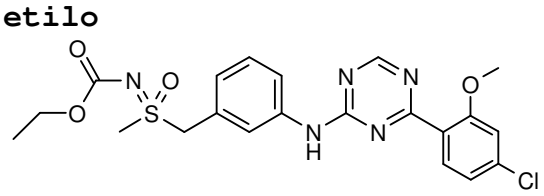
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B
Flujo:	50 mL/min
Solución:	48 mg / 2 mL DMSO
Inyección:	2 x 1 mL
Temperatura:	temperatura ambiente
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, rango de escaneo 160-1000 m/z

	ELSD
Retención	7,57 – 8,00 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 11:

(rac)- [(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 11 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (4-cloro-2-metoxifenil)borónico (ABCR GmbH & Co. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

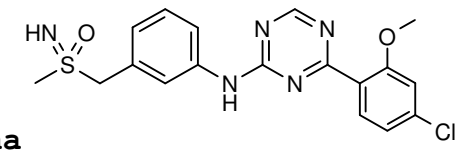
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (ancho, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 12:

(rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 12 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B

Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). 2,39 (ancho, 1H).

Ejemplo 13 y 14:

Enantiómeros de 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC	
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x20 mm	
Solvente:	Etanol / Metanol 65:35 +0,1% DEA	
Flujo:	12 mL/min	
Solución:	34 mg / 1,5 mL MeOH/DMSO 2:1	
Inyección:	5 x 0,3 mL	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Detección:	MWD 254 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %

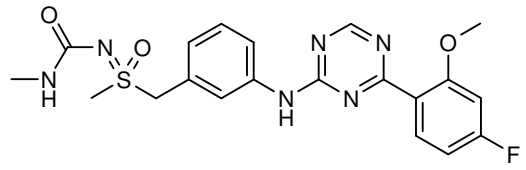
Ejemplo 13 Enantiómero 1	7,8 – 8,4	> 99,9
Ejemplo 14 Enantiómero 2	8,4 – 9,4	>95 %

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). 2,39 (ancho, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). 2,39 (ancho, 1H).

Ejemplo 15:

(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea



Se agregó isocianatometano (7,6 µl; 0,13 mmol) a una solución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmol) en DMF (2,0 ml) y trietilamina (18,0 µl; 0,13 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 5 horas antes de agregar isocianatometano (3,8 µl; 0,07 mmol). Luego de 72 horas el lote se diluyó con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases

orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (34 mg; 0,08 mmol)

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (ancho, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ejemplo 16 y 17:

(-)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea (enantiómero 1) y (+)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea (enantiómero 2)

Se separó **(**rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

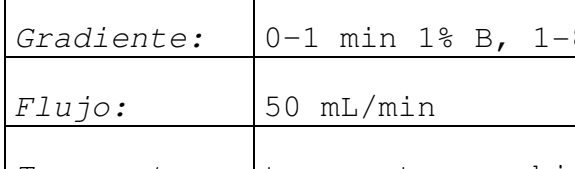
Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm		
Solvente:	Etanol / Metanol 50:50		
Flujo:	30 mL/min		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Solución:	26 mg / 1,5 mL EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	1 x 1,5 mL		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	Índice de rotación óptica
Ejemplo 16 Enantiómero 1	27,5 - 35,5	98,9	-25,1° +/- 0,19° (c = 1,0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C
Ejemplo 17 Enantiómero 2	37,0 - 50,3	99,2	18,7° +/- 0,10° (c = 1,0000 g / 100 mL $CHCl_3$) 20°C

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (ancho, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (ancho, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ejemplo 18:

(rac)- [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 18 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

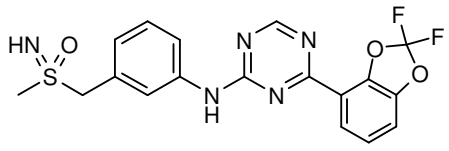
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF

Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 19:

(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

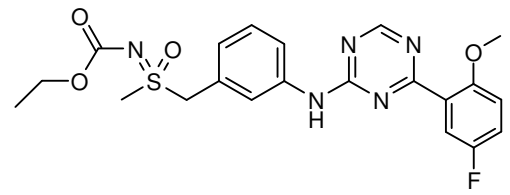


El Ejemplo 19 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,52 (ancho, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 20:

(rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



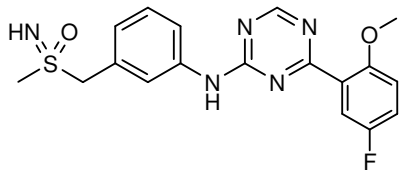
El Ejemplo 20 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (ancho, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 21:

(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 21 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 22 y 23:

Enantiómeros de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC
Columna:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 +0,1% DEA
Flujo:	16 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	57 mg / 0,6 mL EtOH/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,3 mL

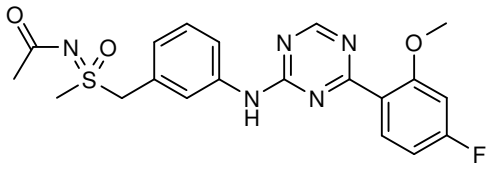
Detección:	MWD 254 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 22 Enantiómero 1	6,1 – 7,2	>99 %
Ejemplo 23 Enantiómero 2	8,6 – 10,2	>99 %

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 24:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida



Se agregó cloruro de acetilo (10,1 µl; 0,14 mmol) a una solución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmol) en DCM (1,5 ml) y trietilamina (45,0 µl; 0,32 mmol) a 0°C. El baño de hielo se retiró y el lote se

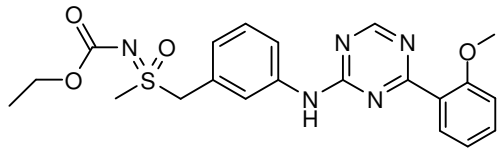
agitó durante 23 horas antes de agregar más cloruro de acetilo (4,0 µl; 0,06 mmol). Después de 24 horas se agregó más cloruro de acetilo (5,0 µl; 0,07 mmol) y el lote se agitó durante 3 horas antes de diluirse con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (35 mg; 0,08 mmol).

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 25:

(rac)- [(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 25 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

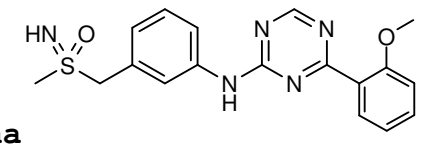
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, 2H),

3,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 26:

(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 26 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 27 y 28:

Enantiómeros de 4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC
Columna:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 +0,1% DEA
Flujo:	16 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	59 mg / 0,6 mL EtOH
Inyección:	2 x 0,3 mL
Detección:	MWD 254 nm

	Tiempo de re-tención en min	pureza en %
Ejemplo 27 Enantiómero 1	11,7 - 12,2	>99 %
Ejemplo 28 Enantiómero 2	7,5 - 7,9	>99 %

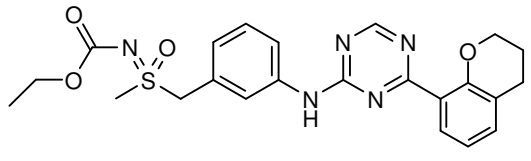
Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). 2,70 (s, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 29:

(rac)- [(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-

2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 29 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilborónico (Parkway Scientific LLC). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

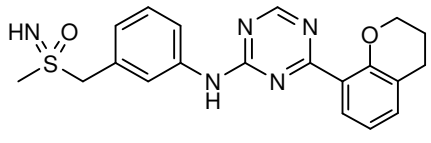
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (ancho, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30 (tr, 2H), 4,17 (q, 2H),

2,98 (s, 3H), 2,89 (tr, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 30:

(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 30 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (ancho, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 31 y 32:

Enantiómeros de 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC
Columna:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 +0,1% DEA
Flujo:	16 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	46 mg / 0,6 mL MeOH
Inyección:	2 x 0,3 mL
Detección:	MWD 254 nm

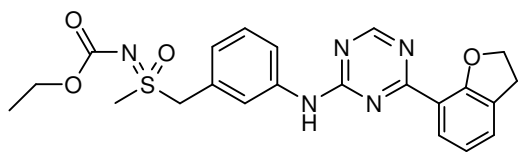
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 31 Enantiómero 1	7,0 - 8,1	>99 %
Ejemplo 32 Enantiómero 2	10,0 - 11,3	>99 %

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (ancho, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (ancho, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 33:

(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



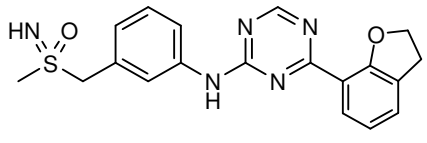
El Ejemplo 33 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico (ChemBridge Corporation). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,80 (tr, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,29 (tr, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 34:

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 34 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 35 y 36:

Enantiómeros de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol / Metanol 50:50 +0,1% DEA
Flujo:	15 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente

Solución:	74 mg / 0,9 mL DMSO
Inyección:	3 x 0,3 mL
Detección:	MWD 254 nm

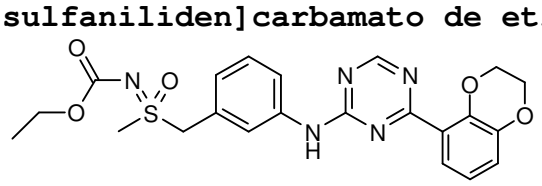
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 35 Enantiómero 1	9,1 – 10,5	>97 %
Ejemplo 36 Enantiómero 2	10,8 – 15,8	>95 %

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 37:

(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



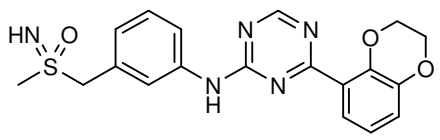
El Ejemplo 37 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-

[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilborónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 38:

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 38 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 39 y 40:

Enantiómeros de 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-

amina(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC
Columna:	Chiralcel OJ-H 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 +0,1% DEA
Flujo:	16 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	140 mg / 1,5 mL MeOH
Inyección:	5 x 0,3 mL
Detección:	MWD 254 nm

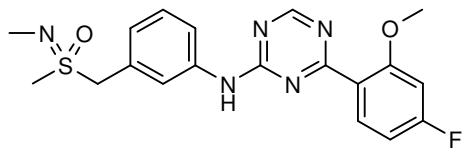
	Tiempo de re-tención en min	pureza en %
Ejemplo 39 Enantiómero 1	7,5 - 9,0	>99 %
Ejemplo 40 Enantiómero 2	9,4 - 11,3	>98 %

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 41:

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Se agregó formaldehido (17,9 µl; 0,65 mmol) a una solución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmol) en ácido fórmico (1,0 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 80°C durante 24 horas. Luego de enfriar el lote se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg; 0,01 mmol).

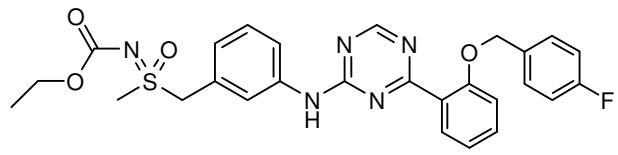
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = MeOH
Gradiente:	0-1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B, 8-8,1 min 60-100% B, 8,1-10 min 100% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	59mg / 4,5mL DMSO

Inyección:	9x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,6– 5,8 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H),7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Ejemplo 42:

(rac)- [{3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



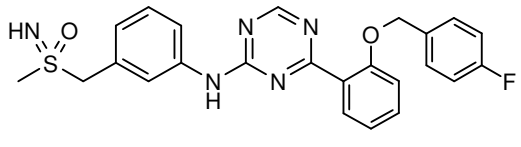
Un lote con (rac)- [{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo (400 mg), ácido {2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (266 mg; 1,08 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (132 mg; 0,16 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,5 mL) y solución de carbonato de potasio 2M (1,1 mL) se desgasificó usando argón. El lote se agitó bajo argón durante 90 minutos a 100°C. Luego de enfriar el lote se diluyó con DCM. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5) para dar

el producto deseado (134 mg; 0,25 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 43:

(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

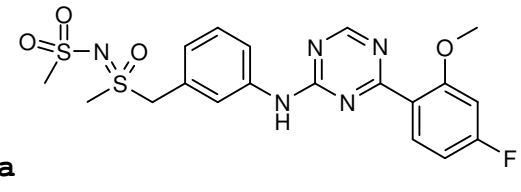


El Ejemplo 43 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[{3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,04 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 44:

(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida



Se agregó cloruro de metansulfonilo (12,0 µl; 0,16 mmol) a

una solución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50,0 mg; 0,13 mmol), trietilamina (21,6 µl; 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,6 mg; 0,01 mmol) en DCM (2,0 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 23 horas antes de agregar cloruro de metansulfonilo (8,0 µl; 0,10 mmol). Después de 23 horas se agregó más cloruro de metansulfonilo (8,0 µl; 0,10 mmol). Después de 24 horas se agregó más cloruro de metansulfonilo (12,0 µl; 0,16 mmol). Finalmente, después de 48 horas se agregó más cloruro de metansulfonilo (20,0 µl; 0,26 mmol) y el lote se agitó durante 2 horas más. El lote se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (21 mg; 0,05 mmol).

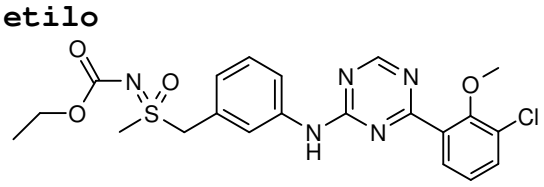
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF

Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 45:

(rac)- [(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 45 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (3-cloro-2-metoxifenil)borónico (Aalen Chemical Co., Ltd.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

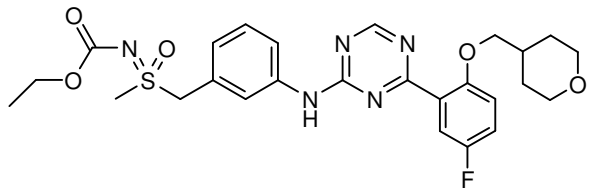
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 46:

(rac)-{[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo



El Ejemplo 46 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido [5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]borónico (FCH Group Company). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

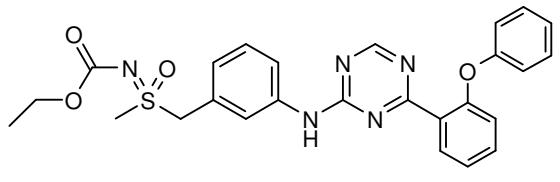
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm

Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,89 (ancho, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (ancho, 1H), 1,64 (m, 4H). 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 47:

(rac)- [metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



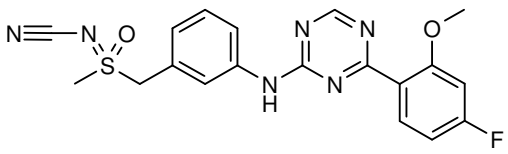
El Ejemplo 47 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (2-fenoxifenil)borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,65 (ancho, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,09 (tr, 3H).

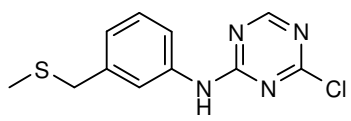
Ejemplo 48:

(rac)–[(3–{[4–(4–Fluoro–2–metoxifenil)–1,3,5–triazin–2–il]amino}bencil)(metil)oxido–λ^6–sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 48.1:

4–Cloro–N–{3–[(metilsulfanil)metil]fenil}–1,3,5–triazin–2–amina

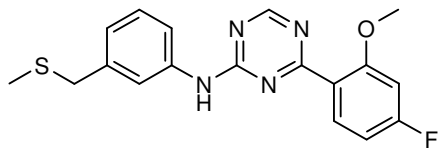


El Intermediario 48.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 3-[(metilsulfanil)metil]anilina (UkrOrgSíntesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	1,13 min
MS(ES-):	m/z = 268 [M+H]

Preparación del Intermediario 48.2:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

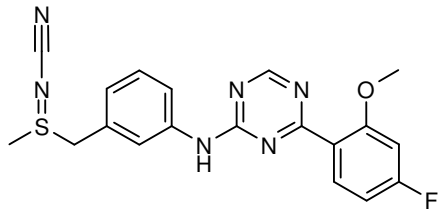


El Intermediario 48.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,97 (ancho, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 48.3:

(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-λ^6-sulfaniliden]cianamida



Se agregó 2-bromo-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (150 mg; 0,84 mmol) a una solución de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (200 mg; 0,56 mmol), cianamida (31 mg; 0,73 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (76 mg; 0,67 mmol) en metanol (3,0 ml) a

temperatura ambiente. El lote se agitó durante 2 horas antes de diluirse con solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Preparación del producto final:

Se agregaron carbonato de potasio (84 mg; 0,61 mmol) y ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (75 mg; 0,30 mmol) a una solución agitada de (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-

1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (80 mg; 0,20 mmol) en etanol (2,0 ml) a 0°C. El baño de hielo se retiró y el lote se calentó lentamente a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x) y DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (10 mg; 0,03 mmol).

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm
Solvente:	Metanol + 0,1% dietilamina
Flujo:	40 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	55 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	4 x 0,5 mL
Detección:	UV 280 nm
Retención:	8,0 – 10,3 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Ejemplo 49 y 50:

Enantiómeros de [(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-

sulfaniliden]cianamida Se separó (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvente:	Etanol 100 (v/v)
Flujo:	20 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	48 mg / 1,2 mL DCM/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,6 mL
Detección:	UV 254 nm

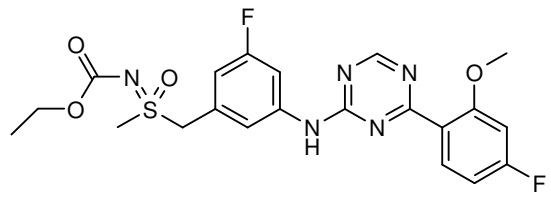
	Tiempo de re-tención en min	pureza en %
Ejemplo 49 Enantiómero 1	5,9	>99
Ejemplo 50 Enantiómero 2	9,5	>99

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

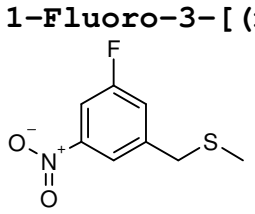
Ejemplo 51:

(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



Preparación del Intermediario 51.1:

1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno

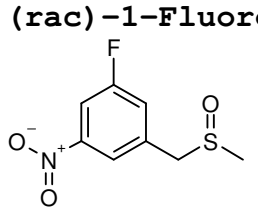


El Intermediario 51.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenceno (Hansa Fine Chemicals GmbH).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 51.2:

(rac)-1-Fluoro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno

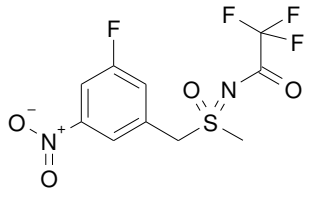


El Intermediario 51.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.2 usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 8,06 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 51.3:

(rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida

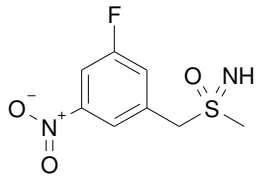


El Intermediario 51.3 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.3 usando (rac)-1-fluoro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,13 (m, 1H) 8,07 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,33 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 51.4:

(rac)-1-Fluoro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-nitrobenceno

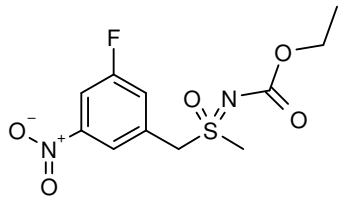


El Intermediario 51.4 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.4 usando (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 51.5:

(rac)-[(3-fluoro-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

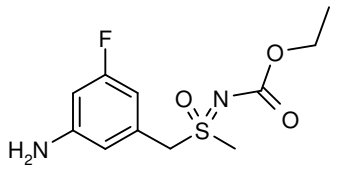


El Intermediario 51.5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.5 usando (rac)-1-fluoro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-nitrobenceno.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,759 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

<u>Preparación del Intermediario 51.6</u>:

(rac)-[(3-amino-5-fluorobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo

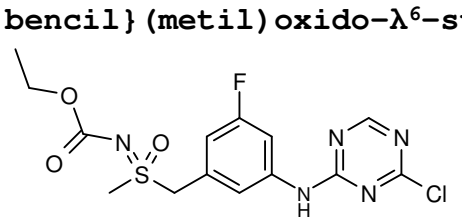


El Intermediario 51.6 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando (rac)-[(3-fluoro-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,49 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

<u>Preparación del Intermediario 51.7</u>:

(rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluoro-bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Intermediario 51.7 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando (rac)- [(3-amino-5-fluorobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A1 = H_2O + 0,1% HCOOH
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A1 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención:	0,94 min
MS(ES+):	m/z = 388 [M+H]

Preparación del producto final:

El Ejemplo 51 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-

[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluorobencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

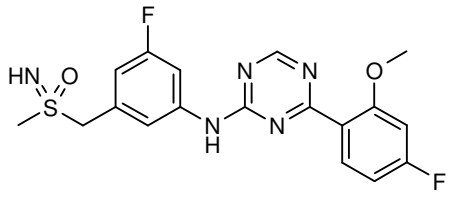
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitril
Gradiente:	0-1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	664 mg / 7 mL acetona
Inyección:	7 x 1 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	1,12 min

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (ancho, 1H), 8,00 (ancho, 1H), 7,48 (ancho, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,15 (tr, 3H).

Ejemplo 52:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 52 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (ancho, 2H), 7,92 (ancho, 1H), 7,20 (ancho, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ejemplo 53 y 54:

Enantiómeros de 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina Se separó (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvente:	Hexano / etanol 70:30 (v/v)
Flujo:	40 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución	1860 mg / 10,8 mL THF/DMSO 9:1

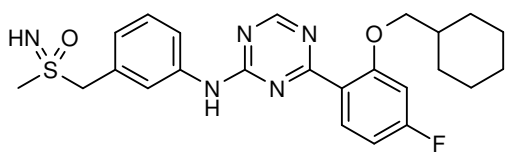
Inyección	36 x 0,3 mL	
Detección:	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 53 Enantiómero 1	13,7 – 15,4	99,8
Ejemplo 54 Enantiómero 2	15,4 – 17,2	95,4

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (ancho, 2H), 7,92 (ancho, 1H), 7,20 (ancho, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (ancho, 2H), 7,92 (ancho, 1H), 7,20 (ancho, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

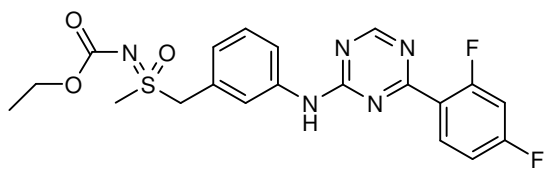
Ejemplo 55:

(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermediario 55.1:

(rac)- [(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Intermediario 55.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)- [{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluorobencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido (2,4-difluorofenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,05 (ancho, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del producto final:

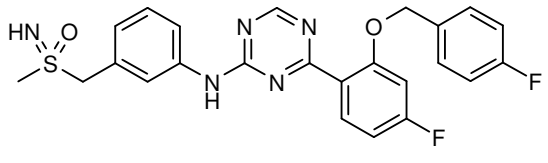
Se agregó hidruro de sodio (60%; 3,2 mg; 0,08 mmol) bajo agitación a una solución de (rac)- [(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo (30,0 mg; 0,07 mmol) en ciclohexilmetanol (0,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó bajo argón a 50°C durante 2 horas antes de agregar hidruro de sodio (60%; 2,7 mg; 0,07 mmol). Después de 20 horas se agregó más hidruro de sodio (60%; 2,7 mg; 0,07 mmol) y el lote se agitó durante otras 5 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y solución diluida de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El producto deseado (10 mg; 0,02 mmol) se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (ancho, 1H), 7,72 (ancho, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (ancho, 1H), 1,78 (m, 6H), 1,15 (m, 5H).

Ejemplo 56:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 56. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 55 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-

il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-fluorofenil)metanol.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min 50% B, 1-8 min 50-90% B, 8-8,1 min 90-100% B, 8,1-10 min 100% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	620mg /4,5mL DMSO
Inyección:	9x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,0 - 5,6 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (ancho, 1H).

Ejemplo 56.a y 56.b:

Enantiómeros de 4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-

aminaSe separó (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501	
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm	
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 (v/v)	
Flujo:	30 mL/min	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Solución:	190mg / 3 mL EtOH/MeOH	
Inyección:	2 x 1,5 mL	
Detección:	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 56.a Enantiómero 1	17,2 - 23,5	> 99,9
Ejemplo 56.b Enantiómero 2	35,8 - 52,5	99,3

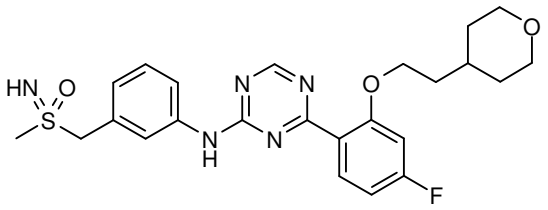
Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (ancho,

1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (ancho, 1H).

Ejemplo 57:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 57. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 55 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol.

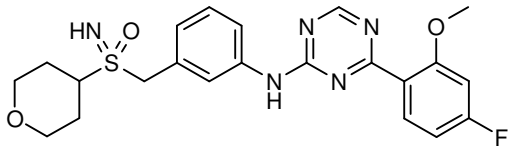
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min 50% B, 1-8 min 50-90% B, 8-8,1 min 90-100% B, 8,1-10 min 100% B

Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	603mg / 4,5mL DMSO
Inyección:	9x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	3,8 - 4,2 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,10 (tr, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,33 (m, 4H).

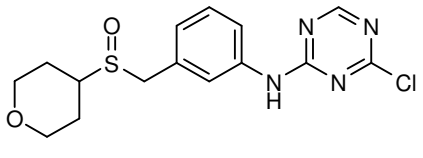
Ejemplo 58:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermediario 58.1:

(rac)-4-Cloro-N-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



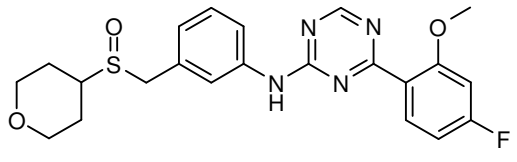
El Intermediario 58.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando (rac)-3-[(tetrahidro-2H-piran-4-

ilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSíntesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención	0,81 min
MS(ES-):	m/z = 351 [M-H]

<u>Preparación del Intermediario 58.2</u>:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Intermediario 58.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-4-cloro-N-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,03 (m, 7H), 3,39 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 1,83 (m, 4H).

Preparación del producto final

El Ejemplo 58 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación alternativa del Ejemplo 2 usando (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, azida de sodio, ácido sulfúrico y triclorometano.

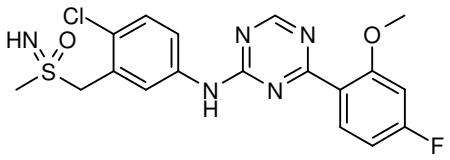
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 10% B, 1-8 min 10-45% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	200 mg / 2 mL DMSO

Inyección:	2 x 1 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,5 - 6,9 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,97 (ancho, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,01 (m, 4H).

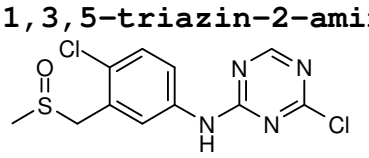
Ejemplo 59:

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermediario 59.1:

(rac)-4-Cloro-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



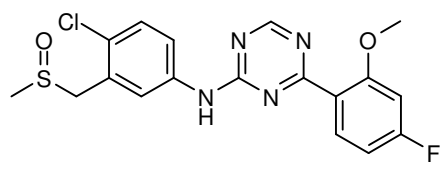
El Intermediario 59.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando (rac)-4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSíntesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Sol-

	vente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	0,85 min
MS(ES-):	m/z = 317 [M+H]

<u>Preparación del Intermediario 59.2</u>:

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



El Intermediario 59.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-4-cloro-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H),

Preparación del producto final El Ejemplo 59 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación alternativa del Ejemplo 2 usando ((rac)-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina, azida de sodio, ácido sulfúrico y triclorometano.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 15% B, 1-8 min 15-60% B
Flujo:	50 mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	55 mg / 1 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	1 x 1 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,2 – 6,5 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ejemplo 59.a y 59.b:

Enantiómeros de N–{4–Cloro–3–[(S–metilsulfonimidoil)metil]fenil}–4–(4–fluoro–2–metoxifenil)–1,3,5–triazin–2–amina Se separó (rac)–N–{4–Cloro–3–[(S–metilsulfonimidoil)metil]fenil}–4–(4–fluoro–2–metoxifenil)–1,3,5–triazin–2–amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K–2501
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x20 mm
Solvente:	Metanol 100 (v/v)
Flujo:	20 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	14 mg / 1 mL DCM/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,5 mL
Detección:	UV 280 nm

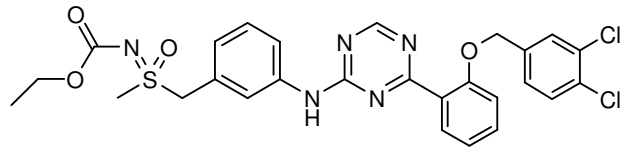
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 59.a Enantiómero 1	5,3	98,7
Ejemplo 59.b Enantiómero 2	7,3	96,8

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ejemplo 60:

(rac)- [{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6- sulfanili-den]carbamato de etilo



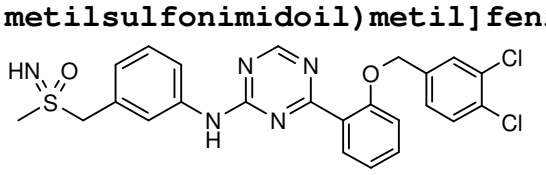
El Ejemplo 60 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando (rac)-[{3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo crudo y ácido {2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}borónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, ELSD, Prep. FC
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O +0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-17,5 min 40-80% B; 17,5-20 min 80-100% B
Flujo:	38 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	120 mg / 1,6 mL DMSO/ACN 1:1
Inyección:	2 x 0,8 mL
Detección:	MWD 210 nm
Retención:	12,2 - 13,3 min

^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 61:

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

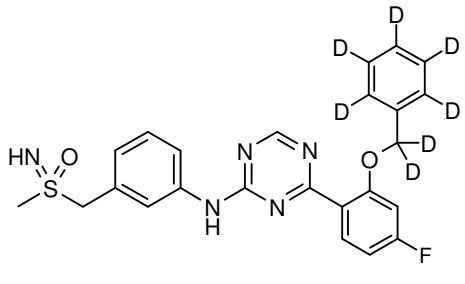


El Ejemplo 61 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo. Después del tratamiento posterior no fue necesario purificar el producto.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 1H),

Ejemplo 62:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^{2}H_5$)fenil($^{2}H_2$)metil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 62 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 55 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^{6}-sulfaniliden]carbamato de etilo y ($^{2}H_5$)fenil($^{2}H_2$)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

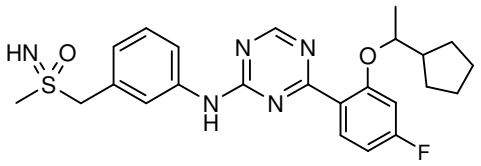
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente

Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,32 (ancho, 1H), 7,11 (m, 1 H), 6,79 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 63:

4–[2–(1–Ciclopentiletoxi)–4–fluorofenil]–N–{3–[(S–metilsulfonimidoil)metil]fenil}–1,3,5–triazin–2–amina, mezcla de los 4 estereoisómeros



El Ejemplo 63. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 55 usando (rac)–[(3–{[4–(2,4–difluorofenil)–1,3,5–triazin–2–il]amino}bencil)(metil)oxido–λ^6–sulfaniliden]carbamato de etilo y (rac)–1–ciclopentiletanol (ChemSampCo, Inc.).

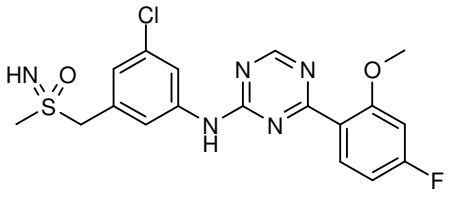
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B

Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,47 (m, 11H).

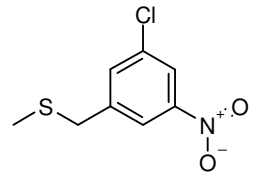
Ejemplo 64:

(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermediario 64.1:

1-Cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno

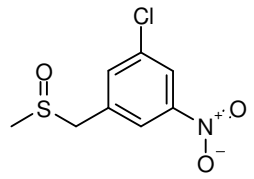


Una suspensión de 3-bromometil-1-cloro-5-nitrobenceno (10,0 g) en etanol (200 mL) a –20°C se trató con metantiolato de sodio (3,3 g) en 3 porciones, durante 3 horas la temperatura se aumentó desde –20°C hasta temperatura ambiente. Luego se agregó salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua hasta

neutralidad, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (8,6 g) y se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 64.2:

1-Cloro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno

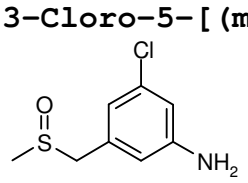


A una solución de 1-cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno (4,3 g) en metanol (340 mL) se agregó agua (18,7 mL) y periodato de sodio (4,4 g) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta un 30% del volumen, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con sulfurotioato de disodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto del título (4,5 g) y se usó sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (600MHz, $CDCl_3$): δ □= 8,23 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 64.3:

3-Cloro-5-[(metilsulfinil)metil]anilina



Una solución de 1-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno (4,4 g) en metanol (40 mL) y agua (11,6 mL) se trató con cloruro de amonio (5,1 g), se enfrió a 0°C, se

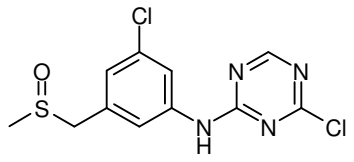
trató con porciones de zinc en polvo (6,2 g) y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, se lavó con THF / acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se condensó hasta secar.

La cristalización del producto crudo (4,9 g) desde éter dietílico dio el compuesto del título puro (3,4 g).

^{1}H-RMN (600MHz, $CDCl_3$)□: δ = 6,63 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,80 (m, 3H), 2,48 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 64.4:

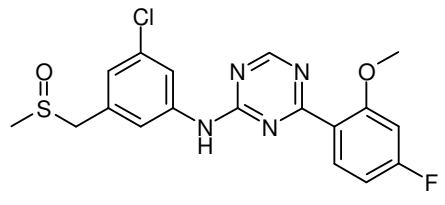
4-Cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



Una solución de 2,4-dicloro-triazina (250 mg) en THF (2,2 mL) y 2-propanol (2,2 mL) a -40°C se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,55 mL) y 3-cloro-5-[(metilsulfinil)metil]anilina (322,6 mg) y luego se agitó y gradualmente se calentó desde -40°C hasta 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (934 mg) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 64.5:

N-{3-Cloro-5-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Una solución de 4-cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (934 mg) en 1,2-dimetoxietano (5,2 mL) y una solución de carbonato de sodio 2 M (1,6 mL) se trató con ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (269 mg) y $Pd(dppf)Cl_2$ (129 mg) y luego se calentó durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se condensó al vacío para dar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna de SiO_2 con DCM / acetona (5% - 60%) para dar el producto analíticamente puro (340 mg).

^{1}H-RMN (500MHz, $CDCl_3$): □ = 8,83 (s, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,96 (m, 5H), 2,53 (s, 3H).

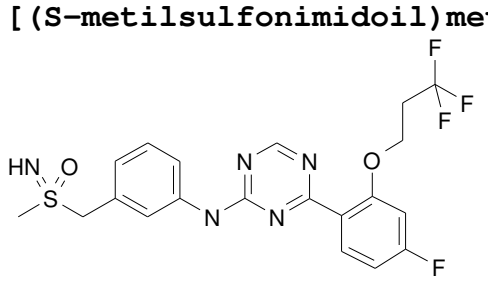
Preparación del producto final: A una solución de N-{3-cloro-5-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg) en cloroformo (0,8 mL) se agregó azida de sodio (48,4 mg) y se trató a 0°C agregando por goteo ácido sulfúrico conc. (0,35 mL) y se agitó durante 48 horas en un tubo sellado. Luego la mezcla de reacción se volcó sobre agua helada, se alcalinizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo / THF (9:1), se lavó, se secó sobre sulfato de sodio y se

evaporó hasta secar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de SiO_2 con DCM / etanol (0% – 5%) para dar el producto deseado (42 mg).

^{1}H-RMN (600MHz, CDCl3): δ = 8,81 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,41 (ancho, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Ejemplo 65:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



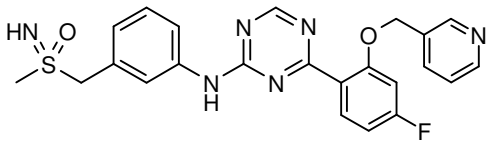
Se agregó hidruro de sodio (60%; 26,8 mg; 0,67 mmol) bajo agitación a una solución de (rac)- [(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo (75,0 mg; 0,17 mmol) en 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,5 ml; ABCR GmbH & CO. KG) a temperatura ambiente. El lote se agitó bajo argón a 70°C durante 19 horas. Después del análisis por UPLC MS, se agregó más hidruro de sodio (60%; 13,4 mg; 0,34 mmol) y el lote se agitó durante otras 22 horas a 70°C. Luego de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El producto deseado (12 mg; 0,03 mmol) se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	B = metanol
Gradiente:	0–1 min 20% B, 1–8 min 20–90% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	59 mg / 2 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	1 x 2 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z
Retención:	6,5 – 6,9 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (m, 3H),

Ejemplo 66:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 66 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ben-cil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y piri-

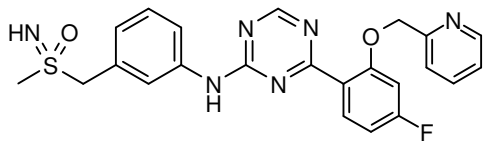
din-3-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	233 mg / 2,3 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 0,75 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,3 - 6,7 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,76 (ancho, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 67:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 67. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y piridin-2-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

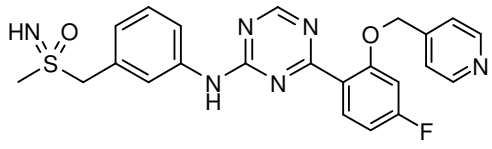
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	139 mg / 1,5 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,75 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,7 - 7,0 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (ancho, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H),

5,32 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ejemplo 68:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 68 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y piridin-4-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

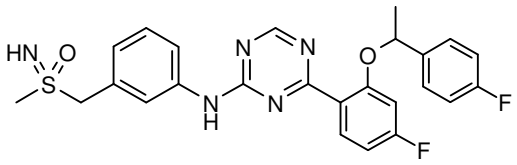
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min 30% B, 1-8 min 30-70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	123 mg / 1,5 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,75 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

	ELSD
Retención:	6,5 – 6,8 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,57 (ancho, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,77 (ancho, 1H), 7,70 (ancho, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 69:

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros



El Ejemplo 69 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (rac)-1-(4-fluorofenil)etanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

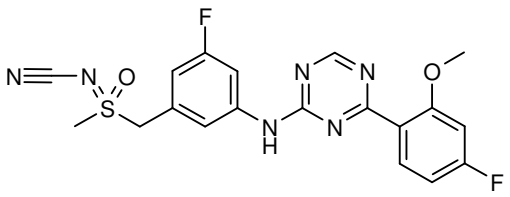
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3

	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 30% B, 1–8 min 30–70% B, 8–8,1 min 70–100% B, 8,1–10 min 100% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	187mg /4mL DMSO
Inyección:	4x 1 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,8 – 6,2 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (ancho, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,32 (q, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).

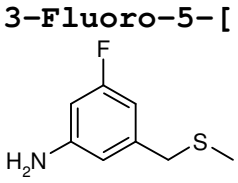
Ejemplo 70:

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 70.1:

3-Fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina



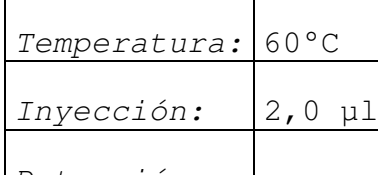
El Intermediario 70.1 se preparó bajo condiciones similares

a las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,42 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 3,74 (ancho, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 70.2:

4-Cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



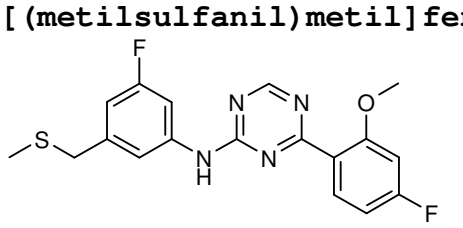
El Intermediario 70.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A2 = H_2O + 0,2% NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD

Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000_BasicReport.flp
Retención	1,20 min
MS(ES-):	m/z = 285 [M+H]

Preparación del Intermediario 70.3:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

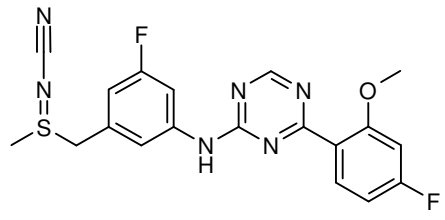


El Intermediario 70.3 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando 4-cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 6:4) y finalmente se recristalizó desde acetato de etilo para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,95 (ancho, 2H), 7,38 (ancho, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,94 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 70.4:

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ^4-sulfaniliden]cianamida



Una mezcla de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (500 mg; 1,33 mmol), cianamida (112 mg; 2,67 mmol) y bis(acetiloxi)(fenil)-λ^3-iodano (473 mg; 1,47 mmol) en DCM (7,5 ml) se agitó a a temperatura entre 0-5°C durante 3 horas.El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 92:8) para dar el producto deseado (494 mg; 1,19 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,06 (ancho, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

Preparación del producto final:

A temperatura ambiente, se disolvió metaperiodato de sodio (380 mg; 1,774 mmol) en agua (4,5 ml). Se agregaron DCM (6,0 ml) y cloruro de rutenio(III) (2 mg; 0,009 mmol) bajo agitación. Una suspensión de (rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ^4-sulfaniliden]cianamida (490 mg; 1,183 mmol) en DCM (8,0 ml) se agregó por goteo y el lote se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas se agregó más cloruro de rute-nio(III) (2 mg; 0,009 mmol) y el lote se agitó durante 5 horas. Finalmente, se agregó más cloruro de rutenio(III) (2 mg; 0,009 mmol) y el lote se agitó durante la noche. El lote se filtró y el filtrado se

extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1) para dar el producto deseado (146 mg; 0,340 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (ancho, 1H), 7,93 (ancho, 1H), 7,47 (ancho, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 71 y 72:

Enantiómeros de (rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida

Se separó (rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501	
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm	
Solvente:	Etanol / metanol 50:50 (v/v)	
Flujo:	30 mL/min	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Solución:	143 mg / 3,3 mL EtOH/MeOH/DMSO 1,5:1,5:0,3	
Inyección:	3 x 1,1 mL	
Detección:	UV 254 nm	
	Tiempo de re-	pureza en %

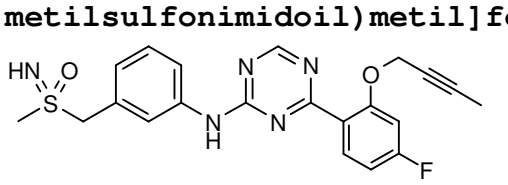
	tención en min	
Ejemplo 71 Enantiómero 1	11,8 – 15,2	> 99,9
Ejemplo 72 Enantiómero 2	15,2 – 25,1	96,9

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (ancho, 1H), 7,93 (ancho, 1H), 7,47 (ancho, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (ancho, 1H), 7,93 (ancho, 1H), 7,47 (ancho, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 73:

(rac)–4–[2–(But–2–in–1–iloxi)–4–fluorofenil]–N–{3–[(S–metilsulfonimidoil)metil]fenil}–1,3,5–triazin–2–amina



El Ejemplo 73 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)–[(3–{[4–(2,4–difluorofenil)–1,3,5–triazin–2–il]amino}bencil)(metil)oxido–λ^6–sulfaniliden]carbamato de etilo y but–2–in–1–ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 97:3).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H),

7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (ancho, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ejemplo 74 y 75:

Enantiómeros de 4-[2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Se separó (rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501	
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm	
Solvente:	Hexan / etanol 70:30 (v/v)	
Flujo:	40 mL/min	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Solución:	360 mg / 6 mL EtOH/MeOH/DCM	
Inyección:	5 x 1,2 mL	
Detección:	UV 280 nm	
	Tiempo de re-tención en min	pureza en %
Ejemplo 74 Enantiómero 1	20,4 – 23,8	99,9
Ejemplo 75	24,1 – 28,1	98,9

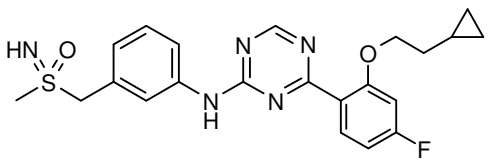
Enantiómero 2		

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (ancho, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (ancho, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ejemplo 76:

(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 76. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-ciclopropiletanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

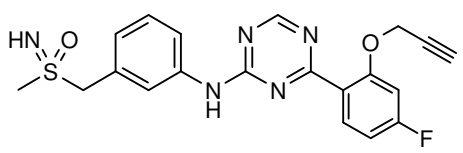
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100

Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	87 mg /2 mL DMSO
Inyección:	4 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,1 - 5,4 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (ancho, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,11 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,07 (m, 2H).

Ejemplo 77:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 77. se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y prop-2-in-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El compuesto se

purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 97:3).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (ancho, 1H).

Ejemplo 78 y 79:

Enantiómeros de 4-[4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Se separó (rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvente:	Hexano / etanol 70:30 (v/v)
Flujo:	40 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	228 mg / 3 mL EtOH/MeOH
Inyección:	3 x 1,0 mL
Detección:	UV 280 nm

	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 78 Enantiómero 1	19,1 - 22,9	98,7

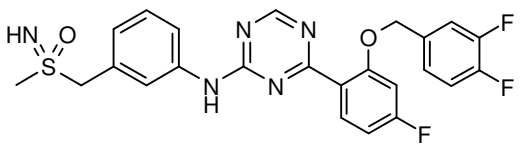
Ejemplo 79 Enantiómero 2	22,9 – 27,8	98,7

Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (ancho, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (ancho, 1H).

Ejemplo 80:

(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 80 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3,4-difluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

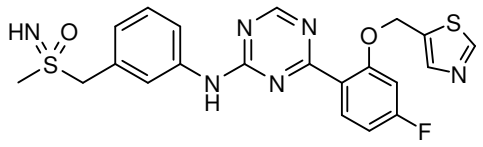
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm

Solvente:	A = H_2O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–8 min 15–60% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	238 mg / 3,9 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 1,3 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z
	ELSD
Retención:	8,0 – 8,5 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H),

Ejemplo 81:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



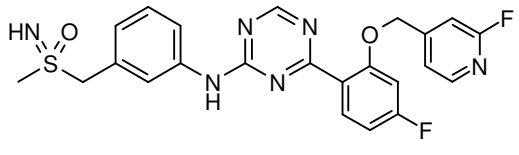
El Ejemplo 81 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 1,3-tiazol-5-ilmetanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 15 -60% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	579 mg /3,5 mL DMSO
Inyección:	7 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,0 - 5,2 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,79 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,74 (ancho, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (ancho, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 82:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 82 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-

[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2-fluoropiridin-4-il)metanol (Activate Scientific GmbH). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 15 -60% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	312 mg /3 mL DMSO
Inyección:	6 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,7 - 6,0 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (ancho, 1H), 7,36 (ancho, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (ancho, 1H).

Ejemplo 83 y 84:

Enantiómeros de 4-{4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Se separó (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501	
Columna:	Chiralpak IA 5µm 250x30 mm	
Solvente:	Etanol 100%	
Flujo:	25 mL/min	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Solución:	67 mg / 4 mL EtOH/MeOH	
Inyección:	1 x 4,0 mL	
Detección:	UV 254 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 83 Enantiómero 1	19,0 - 31,0	99,7
Ejemplo 84 Enantiómero 2	42,0 - 65,0	99,1

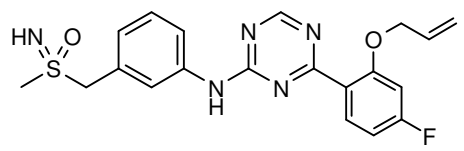
Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (ancho, 1H), 7,36 (ancho, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13

(m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (ancho, 1H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (ancho, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (ancho, 1H), 7,36 (ancho, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (ancho, 1H).

Ejemplo 85:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 85 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y prop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

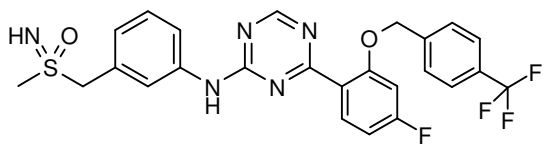
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	50 mg /2,5 mL DMSO
Inyección:	5 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	3,2 - 3,4 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 86:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 86 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y [4-(trifluorometil)fenil]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

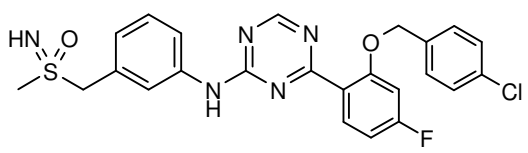
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100

Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	389 mg /4,5 mL DMSO
Inyección:	9 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,2 - 6,6 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (ancho, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (ancho, 1H).

Ejemplo 87:

(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



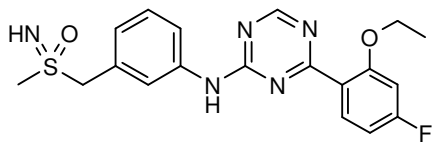
El Ejemplo 87 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-clorofenil)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,94 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 88:

(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 88 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de

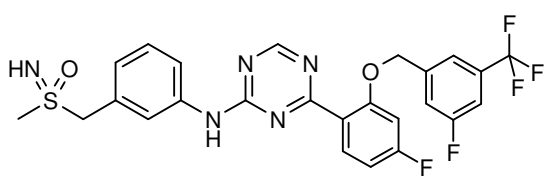
etilo y etanol. El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 15 -60% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	129 mg /3 mL DMSO
Inyección:	6 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,8 - 6,2 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,44 (tr, 3H).

Ejemplo 89:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfon-imidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 89 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

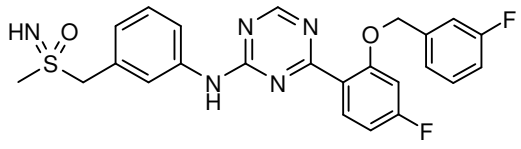
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (ancho, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,38 (d, 1H),

4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 90:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 90 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

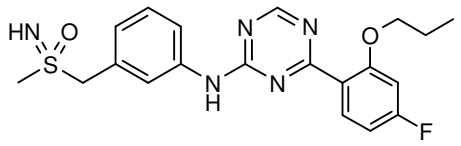
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,02 (m, 1H),

7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 91:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 91 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y propan-1-ol. El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

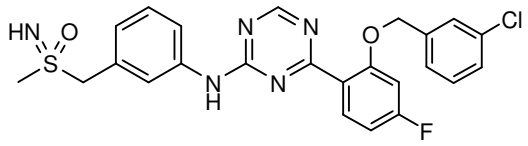
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	126 mg / 4 mL DMSO
Inyección:	8 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm

	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,6 - 6,9 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,00 (tr, 3H).

Ejemplo 92:

(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 92 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-clorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

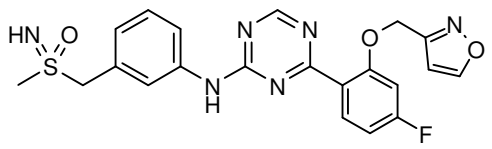
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	233 mg / 3 mL DMSO
Inyección:	6 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,9 - 6,2 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H).

Ejemplo 93:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 93 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^{6}-sulfaniliden]carbamato de etilo y 1,2-oxazol-3-ilmetanol (UkrOrgSíntesis Ltd.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

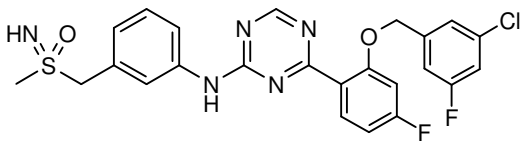
Sistema:	Agilent: Prep. 1200, 2xBomba Prep., DLA, MWD, Prep. FC,
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O +0,1% TFA

	B = Metanol
Gradiente:	0–17,5 min 25–55% B, 17,5–20 min 55–100% B
Flujo:	38 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	29 mg / 0,8 mL DMSO
Inyección:	1 x 0,8 mL
Detección:	UV 210 nm
Retención:	8,3 – 10,2 min

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,41 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,55 (ancho, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

Ejemplo 94:

(rac)–4–{2–[(3–Cloro–5–fluorobencil)oxi]–4–fluorofenil}–N–{3–[(S–metilsulfonimidoil)metil]fenil}–1,3,5–triazin–2–amina



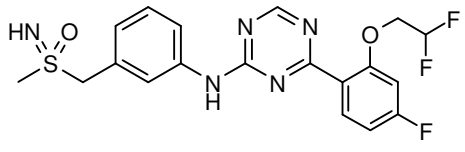
El Ejemplo 94 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)–[(3–{[4–(2,4–difluorofenil)–1,3,5–triazin–2–il]amino}bencil)(metil)oxido–λ^6–sulfaniliden]carbamato de etilo y (3–cloro–5–fluorofenil)metanol (Apollo Scientific Ltd.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 95:

(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 95 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2,2-difluoroetanol (ABCR GmbH & CO. KG). El produc-

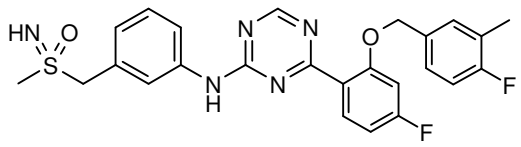
to deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 15-50% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	68 mg / 3 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 1 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,18 - 6,54 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (ancho, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (ancho, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ejemplo 96:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



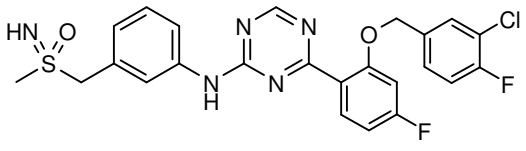
El Ejemplo 96 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-fluoro-3-metilfenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (ancho, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 97:

(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 97 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-cloro-4-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

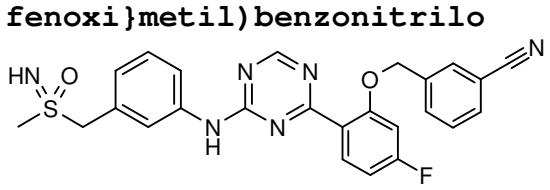
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H),

7,76 (ancho, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (ancho, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H).

Ejemplo 98:

(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]-fenoxi}metil)benzonitrilo



El Ejemplo 98 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 3-(hidroximetil)benzonitrilo (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

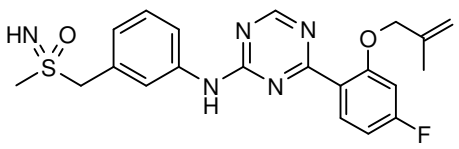
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% NH_3
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	473 mg / 4,5 mL DMSO
Inyección:	9 x 0,5 mL

Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	4,7 - 4,9 min

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,85 (m, 6H), 7,53 (ancho, 1H), 7,28 (ancho, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (ancho, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32 (ancho, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo 99:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 99 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-metilprop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

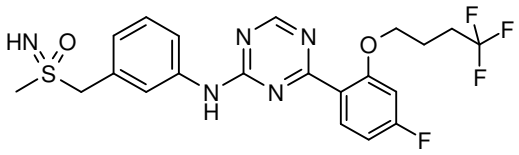
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo

Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,18 (ancho, 1H), 5,01 (ancho, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (ancho, 1H),1,82 (s, 3H).

Ejemplo 100:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 100 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

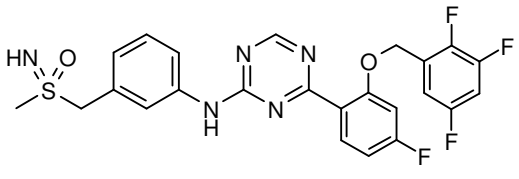
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001

Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (ancho, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (tr, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (ancho, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

Ejemplo 101:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 101 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2,3,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG).

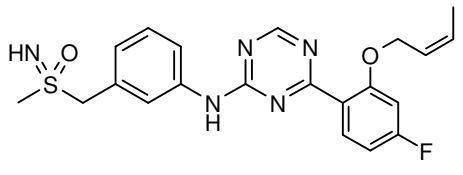
El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H).

Ejemplo 102:

(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 102 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-

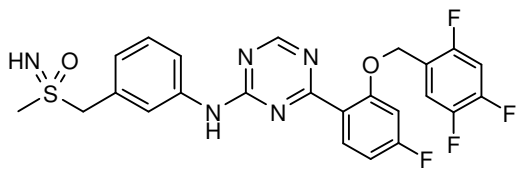
[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2Z)-but-2-en-1-ol (ChemSampCo, Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (ancho, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,70 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H). 1,73 (d, 3H).

Ejemplo 103:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 103 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2,4,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

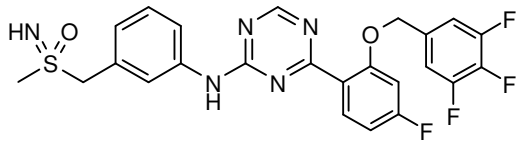
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C_18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (ancho, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (ancho, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (ancho,

1H).

Ejemplo 104:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 104 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3,4,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

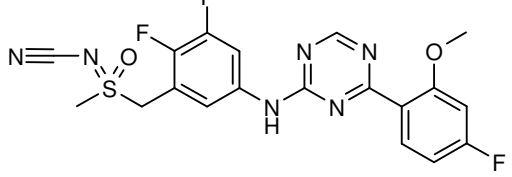
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 30 -70% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	431 mg /4mL DMSO
Inyección:	8 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

	ELSD
Retención:	5,6 – 6,0 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,77 (ancho, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H),2,69 (ancho, 1H).

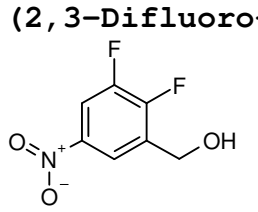
Ejemplo 105:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 105.1:

(2,3-Difluoro-5-nitrofenil)metanol



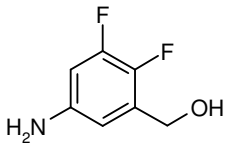
Se agregó complejo borano tetrahidrofurano (solución en THF 1,0M; 177 mL) bajo agitación a una solución helada de ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (9,0 g; 44,3 mmol; Butt Park Ltd.) en THF (85 mL). El baño de hielo se retiró y el lote se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó cuidadosamente con metanol bajo agitación a 0°C. Se agregó acetato de etilo y el lote se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y solución acuosa parcialmente concentrada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (8,2 g; 43,3 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,26 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,13 (ancho, 1H).

Preparación del Intermediario 105.2:

(5-Amino-2,3-difluorofenil)metanol

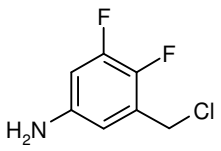


El Intermediario 105.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando (2,3-difluoro-5-nitrofenil)metanol.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,46 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,02 (ancho, 3H).

Preparación del Intermediario 105.3:

3-(Clorometil)-4,5-difluoroanilina

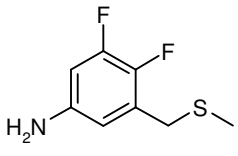


Se agregó cloruro de tionilo (7,7 g; 64,9 mmol) por goteo bajo agitación a una solución enfriada con agua de (5-amino-2,3-difluorofenil)metanol (4,1 g; 26,0 mmol) en DCM (78 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (11 ml). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirse con hielo-agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. El lote se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y finalmente se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo (6,5

g) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 105.4:

3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina

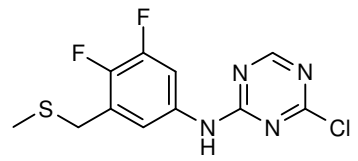


El Intermediario 105.4 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 3-(clorometil)-4,5-difluoroanilina cruda. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,35 (m, 2H), 3,62 (ancho, 4H), 2,99 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 105.5:

4-Cloro-N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



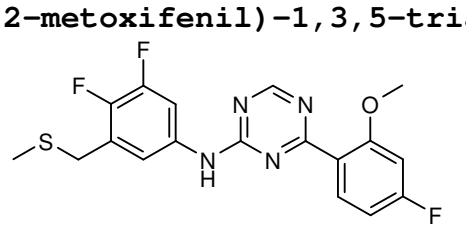
El Intermediario 105.5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A1 = H2O + 0,1% Vol. HCOOH (99%) A2 = H2O + 0,2% Vol. NH3 (32%)

	B1 = Acetonitril
Gradiente:	0–1,6 min 1–99% B, 1,6–2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm -> Tabla de picos
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención	1,19 min
MS(ES-):	m/z = 303 [M+H]

<u>Preparación del Intermediario 105.6</u>:

N-{3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



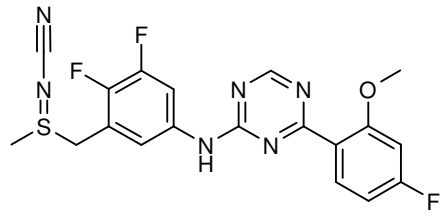
El Intermediario 105.6 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando 4-cloro-N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 8,15 (ancho,

2H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (ancho, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 105.7:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



Se agregó bis(acetiloxi)(fenil)-λ³-iodano (469 mg; 1,46 mmol) a una solución agitada de N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina (520 mg; 1,33 mmol) y cianamida (111 mg; 2,65 mmol) en DCM (7,5 ml) a 0°C. El lote se agitó a esta temperatura durante 4 horas.El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 8:2) para dar el producto deseado (300 mg; 0,69 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 8,49 (ancho, 1H), 8,06 (ancho, 1H), 7,87 (ancho, 1H), 7,22 (ancho, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

Preparación del producto final:

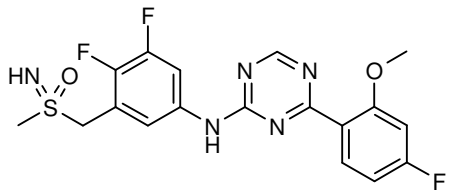
Se agregó permanganato de potasio (217 mg; 1,37 mmol) bajo agitación a una solución de (rac)-[(2,3-difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (297 mg; 0,69 mmol) en acetona (6,9 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 50°C durante 1 hora. El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1) para dar

el producto deseado (153 mg; 0,34 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (ancho, 1H), 7,96 (ancho, 1H), 7,43 (ancho, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

Ejemplo 106:

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

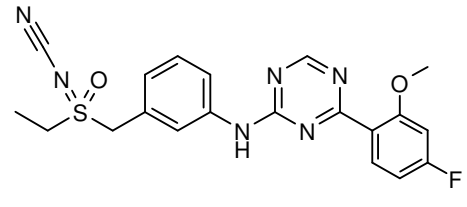


Se agregó anhídrido trifluoroacético (0,32 mL; 0,90 mmol) bajo agitación a una suspensión enfriada con hielo de (rac)-[(2,3-difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida (134 mg; 0,30 mmol) en DCM (13 mL). El lote se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de concentrarse al vacío. El residuo se colocó en metanol (2,1 mL) y se agregó carbonato de potasio (206 mg; 1,49 mmol) bajo agitación a temperatura ambiente. Luego de 2 horas el lote se diluyó con acetato de etilo y THF. El lote se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1) para dar el producto deseado (68 mg; 0,16 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ =8,78 (s, 1H), 8,49 (ancho, 1H), 8,08 (ancho, 1H), 7,69 (ancho, 1H), 7,18 (ancho, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

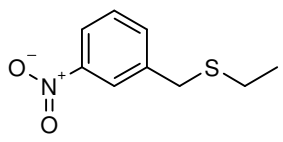
Ejemplo 107:

(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 107.1:

1-[(Etilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno

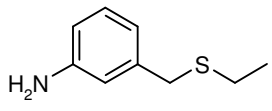


El Intermediario 107.1 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 1-(clorometil)-3-nitrobenceno y etantiolato de sodio.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,25 (tr, 3H).

Preparación del Intermediario 107.2:

3-[(Etilsulfanil)metil]anilina

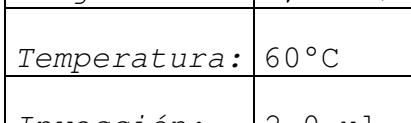


El Intermediario 107.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-[(etilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,09 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,42 (ancho, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,23 (tr, 3H).

Preparación del Intermediario 107.3:

4-Cloro-N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



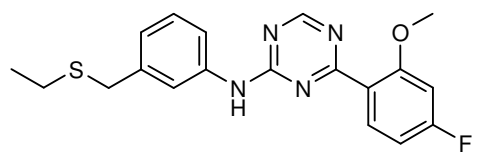
El Intermediario 107.3 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 3-[(etilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Administrador de Solvente Binario, Administrador/Organizador de Muestras, Administrador de Columna, PDA, ELSD, SQD
Columna:	Acquity UPLC BEH $C_1$8 1,7 50x2,1mm
Solvente:	A1 = H_2O + 0,1% Vol. HCOOH (99%) A2 = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B
Flujo:	0,8 mL/min
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm -> Tabla de picos
	ELSD

Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención	1,22 min
MS(ES-):	m/z = 281 [M+H]

Preparación del Intermediario 107.4:

N-{3-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

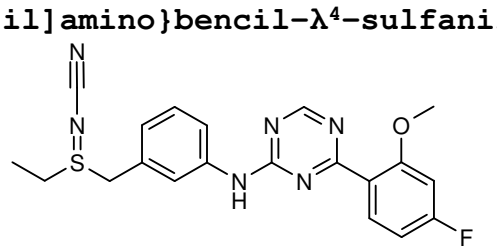


El Intermediario 107.4 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando 4-cloro-N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina cruda y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (ancho, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (ancho, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,46 (q, 2H), 1,23 (tr, 3H).

Preparación del Intermediario 107.5:

(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil-λ^4-sulfaniliden]cianamida



El Intermediario 107.5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 105.7 usando N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,63 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,43 (tr, 3H).

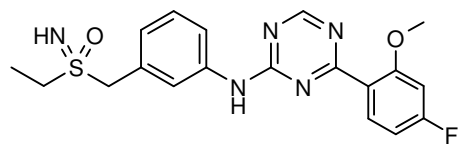
Preparación del producto final:

El Ejemplo 107 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 105 usando (rac)-[etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil-λ^4-sulfaniliden]cianamida.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (ancho, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 1,44 (tr, 3H).

Ejemplo 108:

(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 108 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 106 usando (rac)-[etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H),

7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Ejemplo 109 y 110:

Enantiómeros de N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

Se separó (rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Manipulador de Líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm
Solvente:	Hexano / etanol 70:30 (v/v)
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	205 mg / 4,9 mL DCM/MeOH
Inyección:	7 x 0,7 mL
Detección:	UV 280 nm

	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 109 Enantiómero 1	17,8 - 19,2	> 99,9
Ejemplo 110 Enantiómero 2	19,2 - 21,6	96,5

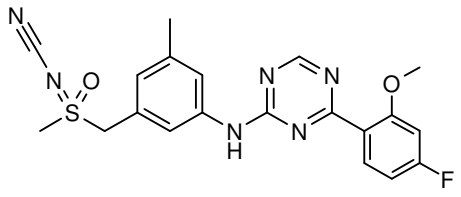
Enantiómero 1: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s,

1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Enantiómero 2: ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

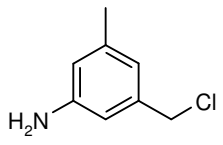
Ejemplo 111:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 111.1:

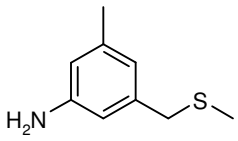
3-(Clorometil)-5-metilanilina



Se agregó cloruro de tionilo (15,3 g; 128,5 mmol) por goteo bajo agitación a una solución enfriada con hielo de (3-amino-5-metilfenil)metanol (6,3 g; 42,8 mmol; GLSyntech, LLC) en DCM (140 ml). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarse al vacío. El residuo se colocó en DCM y se concentró otra vez al vacío para dar el producto crudo que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 111.2:

3-Metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina

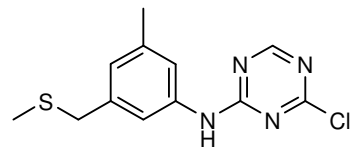


El Intermediario 111.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 3-(clorometil)-5-metilanilina cruda. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 6:4).

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 6,26 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 111.3:

4-Cloro-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

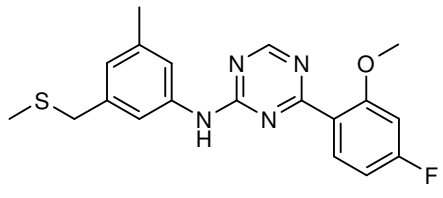


El Intermediario 111.3 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,63 (s, 1H), 8,59 (ancho, 1H), 7,37 (ancho, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,87 (ancho, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 111.4:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

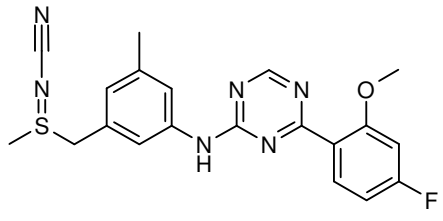


El Intermediario 111.4 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando 4-cloro-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,78 (ancho, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 111.5:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)-λ^4-sulfaniliden]cianamida



El Intermediario 111.5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 105.7 usando 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Preparación del producto final:

El Ejemplo 111 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 105 usando (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)-λ^4-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

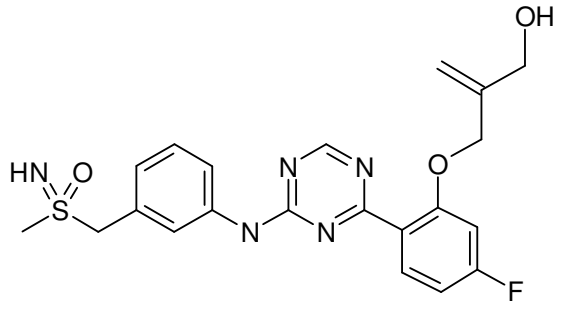
Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001

Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,1% HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% B, 1–8 min 1–99% B, 8–10 min 99% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (ancho, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 112:

(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol



El Ejemplo 112 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-

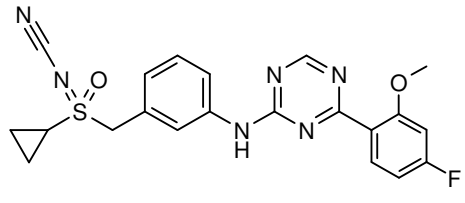
metilidenepropan-1,3-diol (Aldrich Chemical Company Inc.).

Sistema:	sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde $C_1$8 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% Vol. NH_3 (32%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min 20-30% B
Flujo:	50 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	40 mg / 1,5 mL DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 0,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	7,2 - 7,8 min

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,77 (s, 1H), 8,53 (ancho, 1H), 8,36 (ancho, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,40 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).

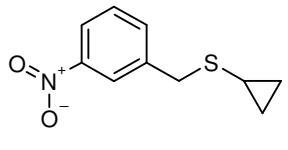
Ejemplo 113:

(rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermediario 113.1:

1-[(Ciclopropilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno



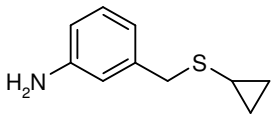
Se agregó azufre (3,63 g; 25,0 mmol) en porciones a una solución agitada de bromo(ciclopropil)magnesio en THF 0,5 M (50,0 ml; 25,0 mmol). El lote se agitó a 50°C durante 1 hora y luego se enfrió a 0°C. Se agregó cuidadosamente tetrahidridoaluminato de litio(1-) (522 mg; 13,8 mmol) bajo agitación. El lote se agitó durante 30 minutos a 50°C y se enfrió a 0°C nuevamente. Se agregó agua (2 ml) cuidadosamente bajo agitación. Finalmente, se agregó ácido sulfúrico (5%; 100 ml) cuidadosamente y el lote se agitó durante 10 mi-nutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2x), solución acuosa de bicarbonato de sodio (5%, 2x), agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró antes de agregarse lentamente a un lote agitado de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (2,15 g; 12,5 mmol) y carbonato de potasio (2,59 g; 18,8 mmol) en DMF (40 ml). El lote se agitó a 85°C durante la noche. Luego de enfriar, el lote se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El residuo se

colocó en acetato de etilo y se lavó con agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 8:2) para dar el producto deseado (2,38 g; 11,4 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 113.2:

3–[(Ciclopropilsulfanil)metil]anilina

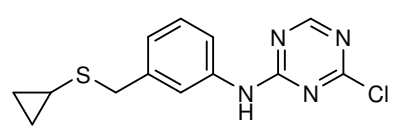


El Intermediario 113.2 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1–[(ciclopropilsulfanil)metil]–3–nitrobenceno. El lote se purificó mediante cromatografía.

^{1}H RMN (400MHz, d_6–DMSO, 300K) δ = 6,89 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 113.3:

4–Cloro–N–{3–[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}–1,3,5–triazin–2–amina



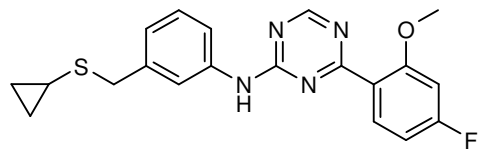
El Intermediario 113.3 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermediario 1.7

usando 3-[(ciclopropilsulfanil)metil]anilina. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,69 (s, 1H), 8,59 (ancho, 1H), 7,59 (ancho, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 113.4:

N-{3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

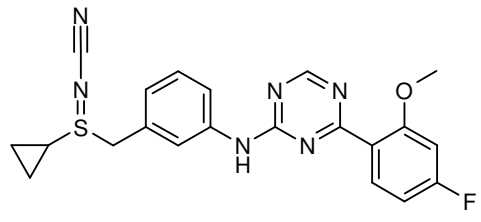


El Intermediario 113.4 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 42 usando ácido 4-cloro-N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado.

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 113.5:

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)-λ^4-sulfaniliden]cianamida



El Intermediario 113.5 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 105.7 usando N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo / metanol 9:1).

^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m 1H), 6,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,84 (m, 1H).

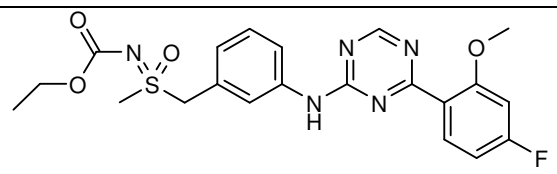
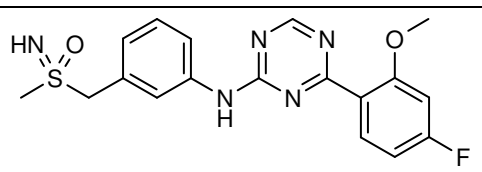
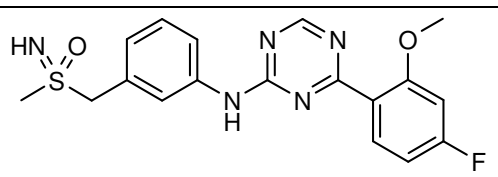
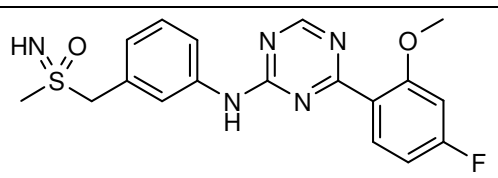
Preparación del producto final:

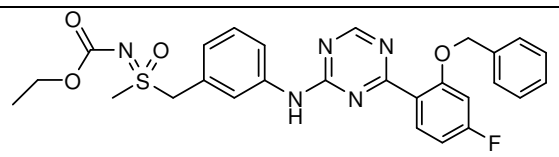
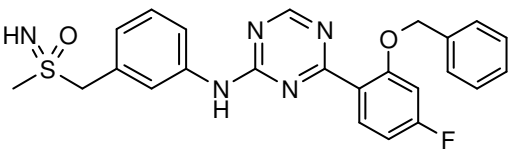
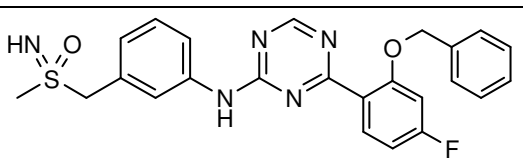
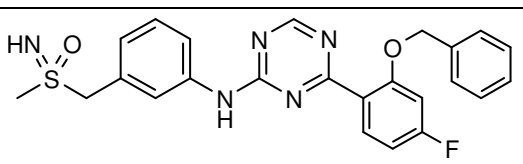
El Ejemplo 113 se preparó bajo condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 105 usando (rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)-λ^4-sulfaniliden]cianamida El lote se purificó mediante cromatografía (gradiente: acetato de etilo / hexanos 4 : 1 → acetato de etilo).

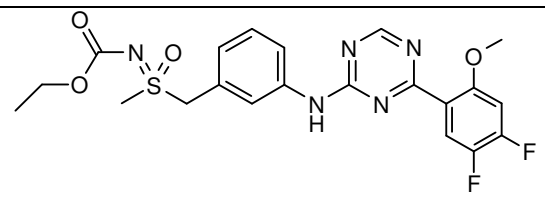
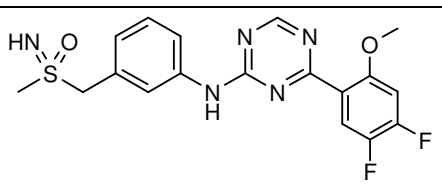
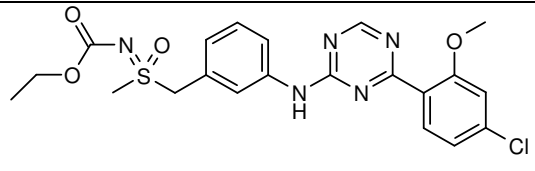
^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO, 300K) δ = 10,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,88 (ancho, 3H), 2,97 (m, 1H), 1,18 (m, 3H), 0,90 (m, 1H).

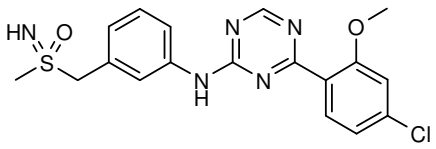
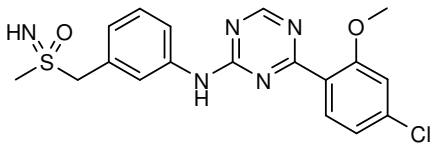
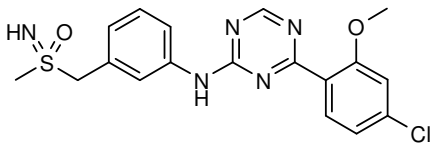
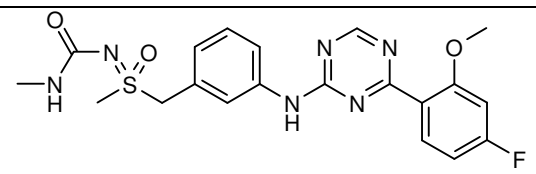
La siguiente Tabla 1 provee compuestos de la invención:

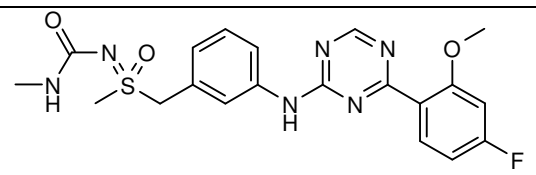
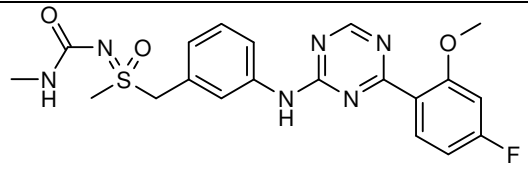
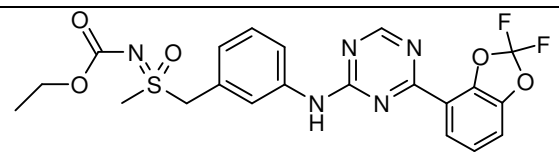
Tabla 1

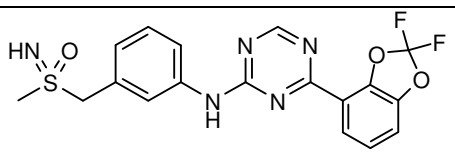
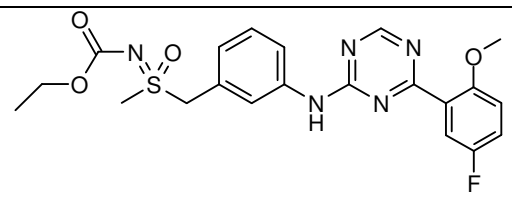
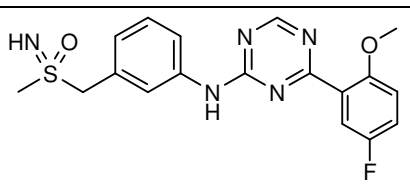
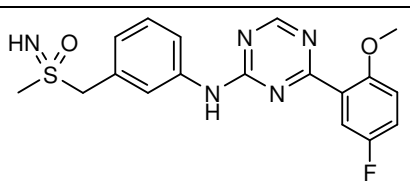
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
1		(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
2		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
3		(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
4		(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2

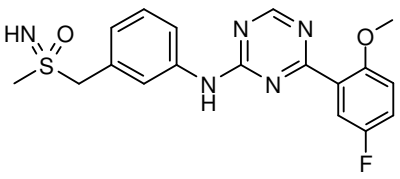
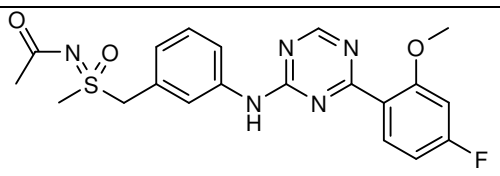
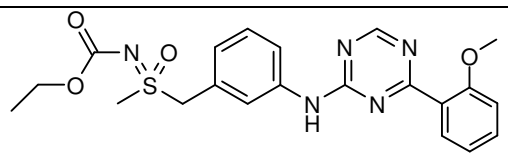
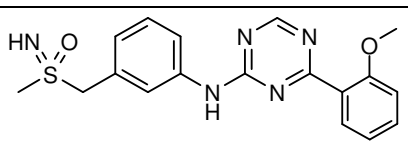
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
5		(rac)- {[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo
6		(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
7		(-)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
8		(+)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-

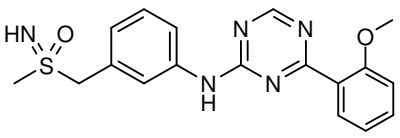
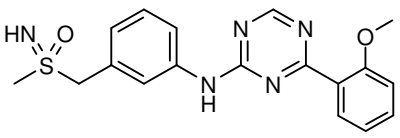
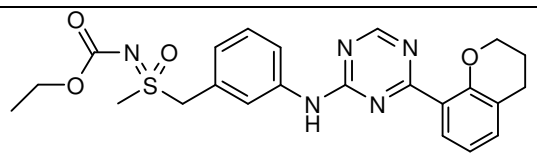
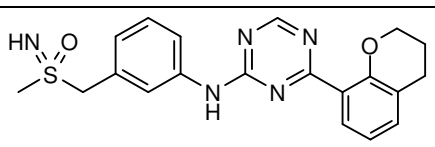
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
9		(rac)- [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
10		(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-metoxife-nil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
11		(rac)- [(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

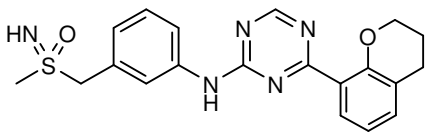
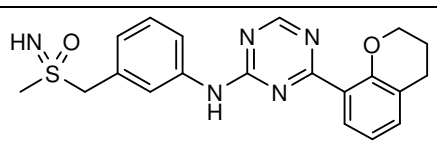
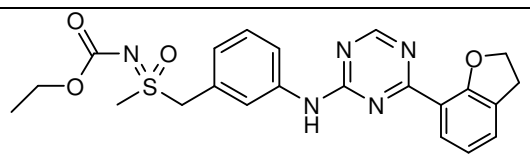
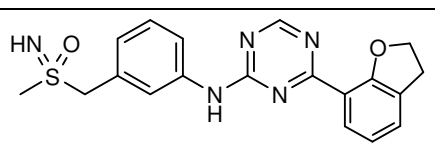
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
12		(rac) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
13		4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 1
14		4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 2
15		(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea

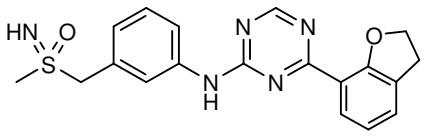
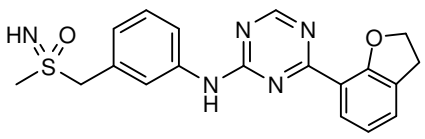
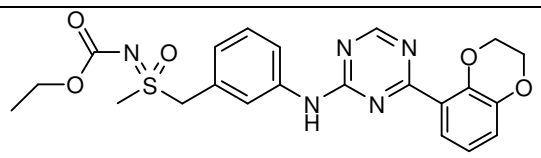
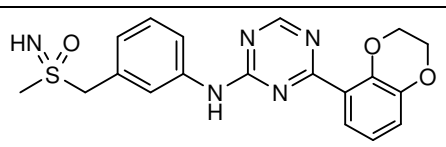
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
16		(-)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]ami-no}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1
17		(+)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]ami-no}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfa-niliden]-3-metilurea; enantiómero 2
18		(rac)- [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo

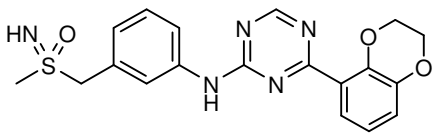
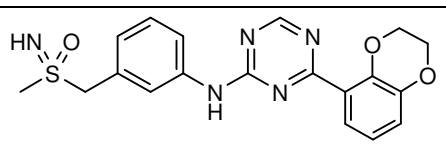
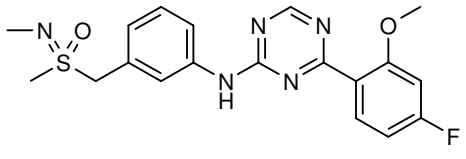
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
19		(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
20		(rac)- [(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
21		(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
22		4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 1

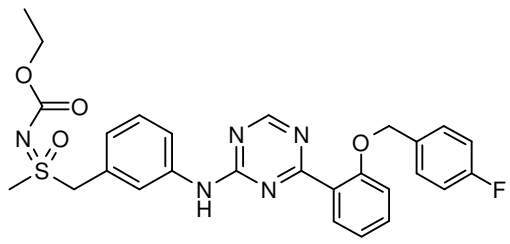
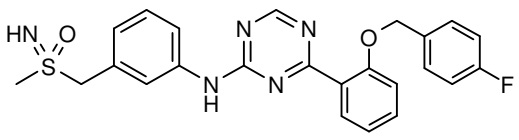
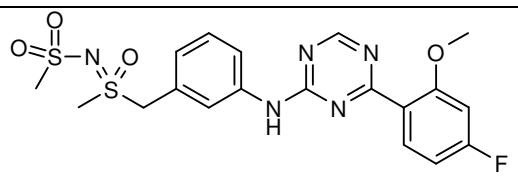
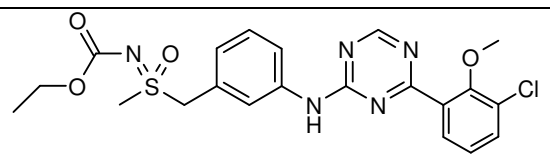
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
23		4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 2
24		(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida
25		(rac)- [(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
26		(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

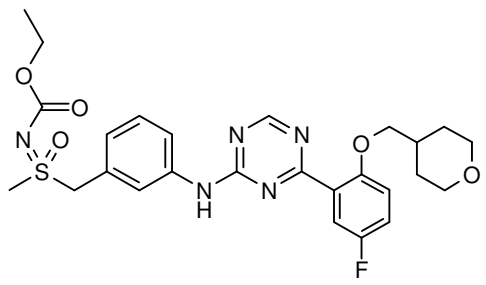
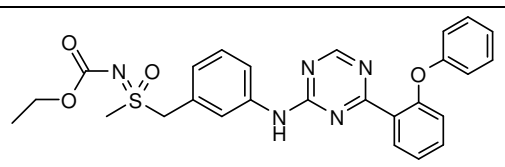
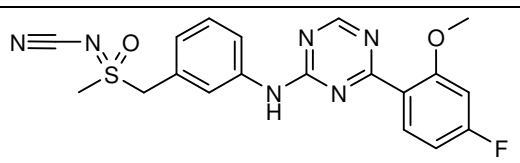
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
27		4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
28		4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
29		(rac)- [(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
30		(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-

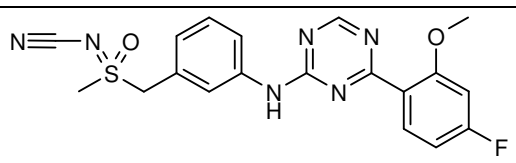
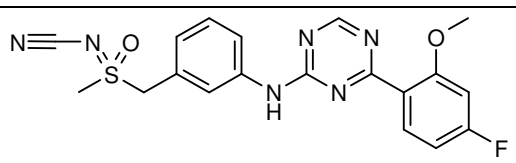
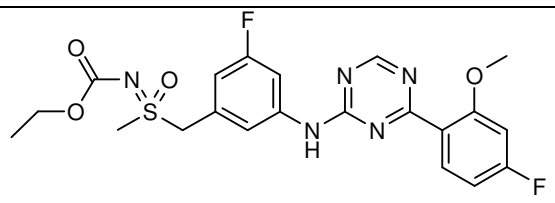
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
		1,3,5-triazin-2-amina
31		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
32		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
33		(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
34		(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-

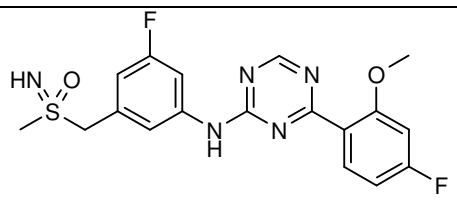
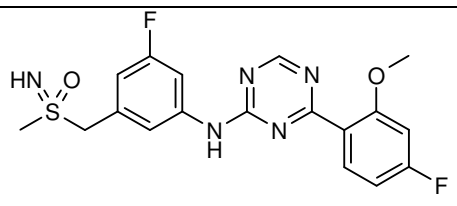
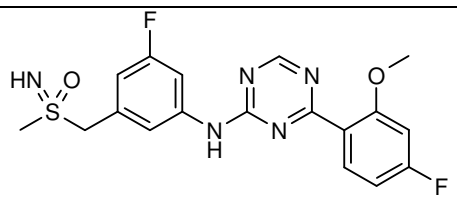
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
35		4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
36		4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
37		(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
38		(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-

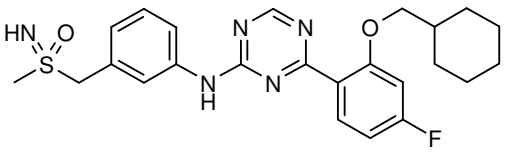
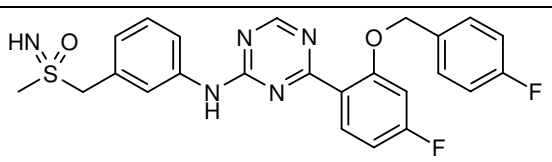
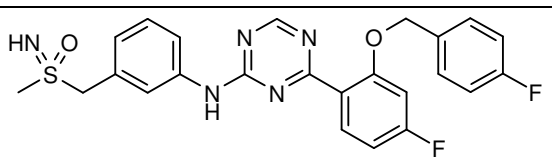
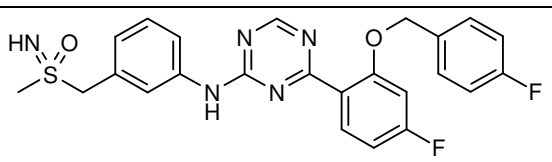
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
		N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
39		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfoni-midoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
40		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
41		(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

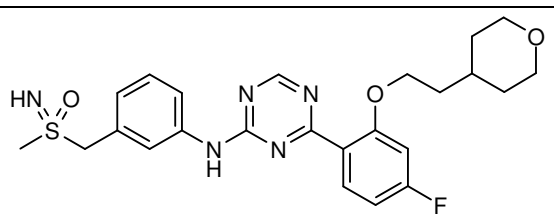
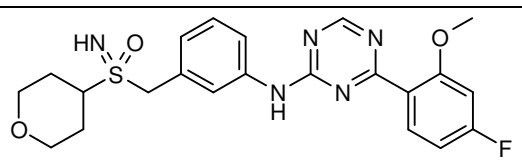
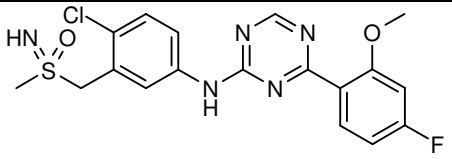
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
42		(rac)- [{3-[(4-{2-[(4-fluoroben-cil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo
43		(rac)-4-{2-[(4-Fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
44		(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfanili-den]metansulfonamida
45		(rac)- [(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-

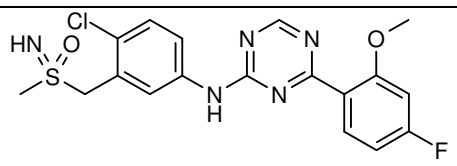
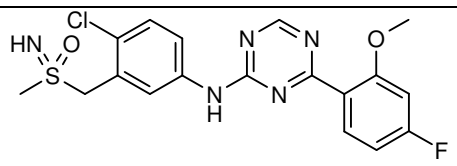
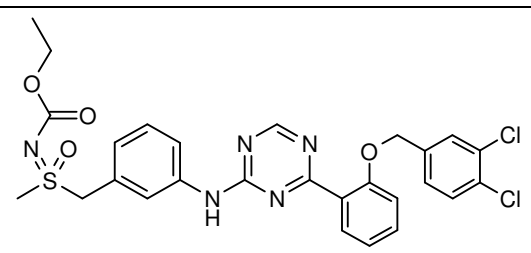
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
46		(rac)- {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo
47		(rac)- [metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
48		(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-

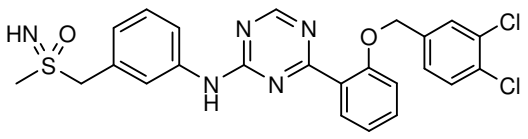
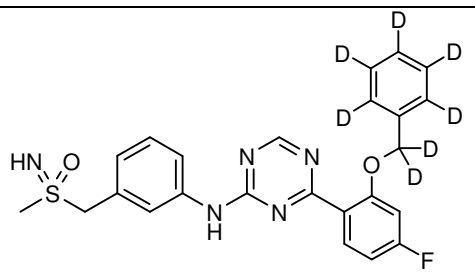
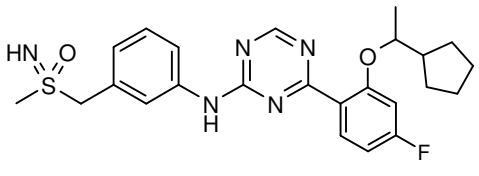
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
49		[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ben-cil)(metil)oxido-λ⁶-sulfani-liden]cianamida; enan-tiómero 1
50		[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}ben-cil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanili-den]cianamida; enan-tiómero 2
51		(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil

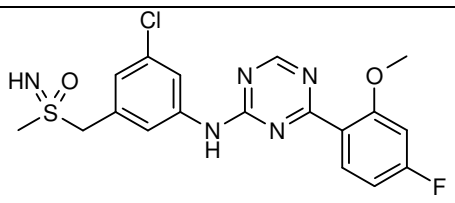
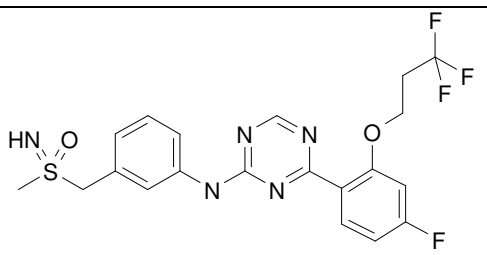
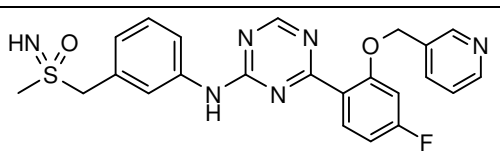
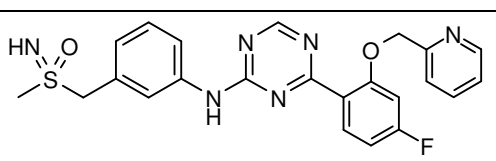
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
52		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfoni-midoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
53		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
54		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2

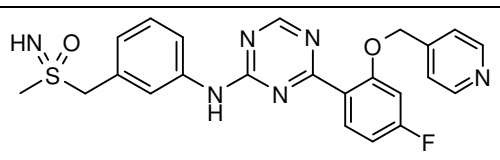
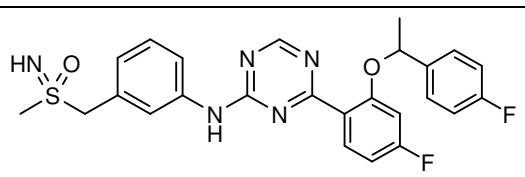
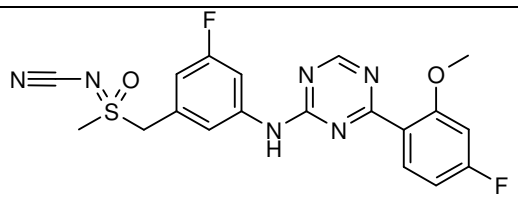
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
55		(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
56		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
56.a		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metil-sulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
56.b		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoroben-

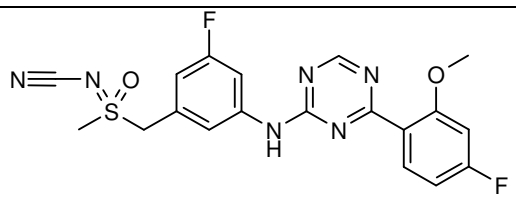
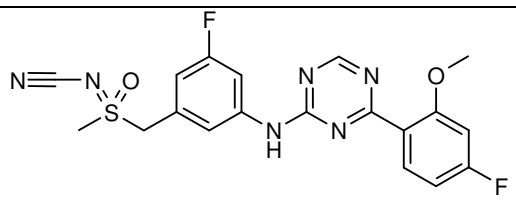
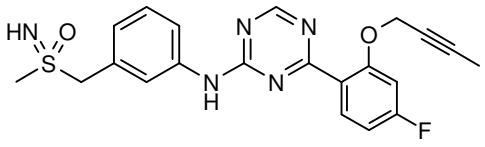
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsul-fonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
57		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
58		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
59		(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimi-

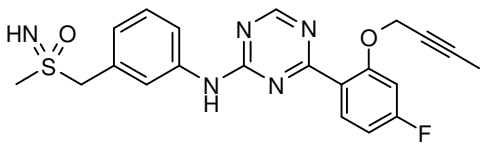
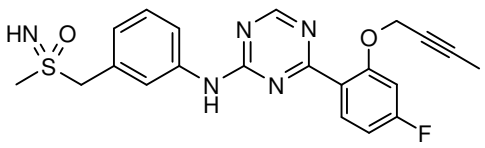
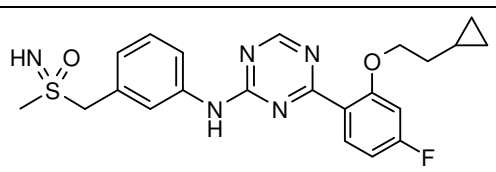
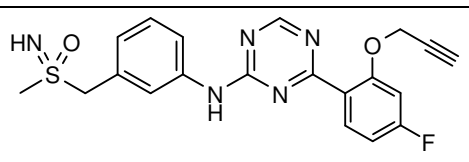
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
59.a		N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 1
59.b		N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enan-tiómero 2
60		(rac)- [{3-[(4-{2-[(3,4-dicloroben-cil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6- sulfanili-

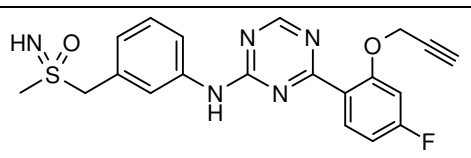
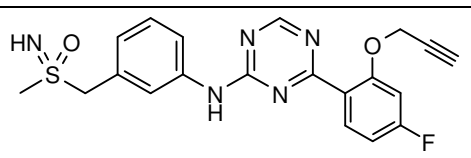
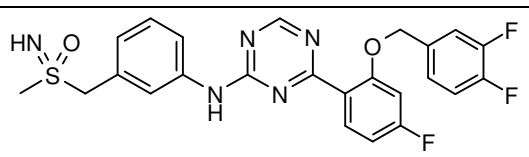
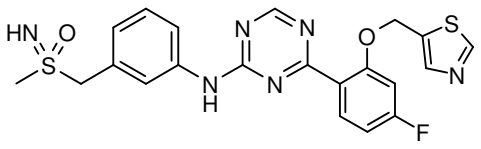
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		den]carbamato de etilo
61		(rac)-4-{2-[(3,4-Dicloroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
62		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^{2}H_5$)fe-nil($^{2}H_2$)metil]oxi}feni l)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
63		4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de los 4 este-reoisómeros

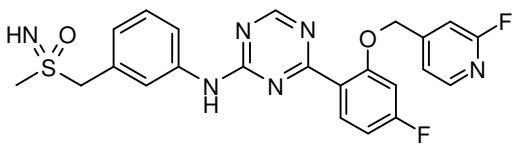
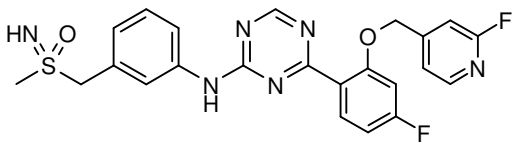
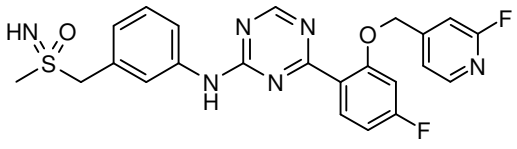
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
64		(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
65		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropo-xi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
66		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
67		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-

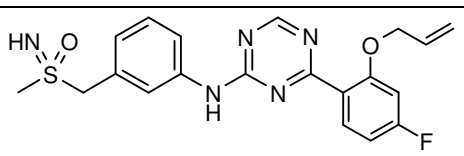
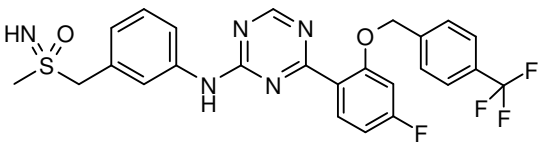
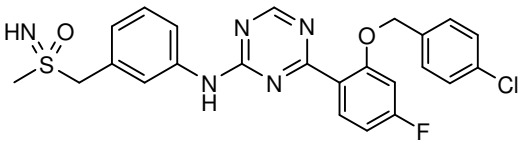
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
68		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
69		4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluoro-fenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoi-sómeros
70		(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-

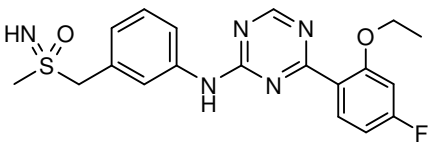
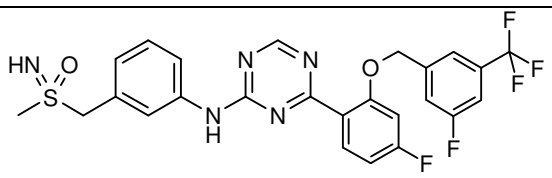
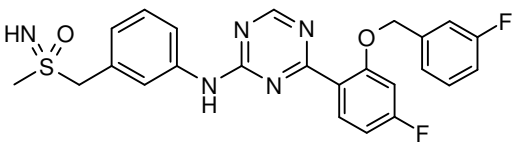
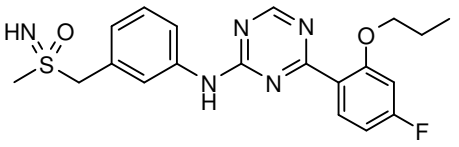
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		il]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
71		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfanili-den]cianamida; enan-tiómero 1
72		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfanili-den]cianamida; enan-tiómero 2
73		(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-

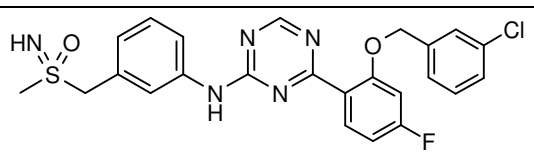
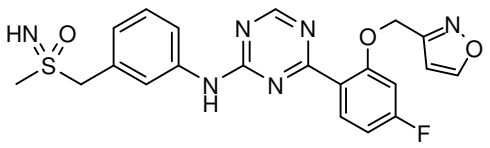
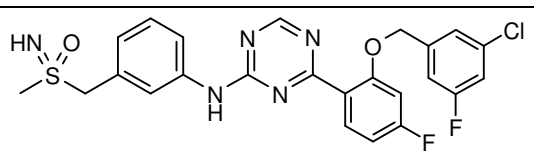
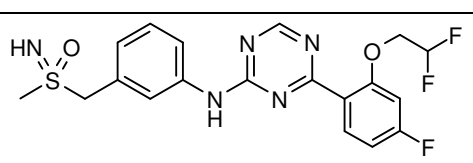
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		triazin-2-amina
74		4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
75		4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
76		(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
77		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-

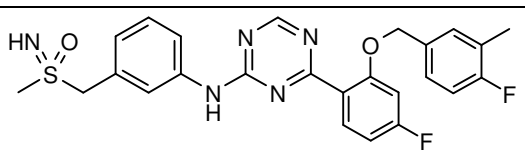
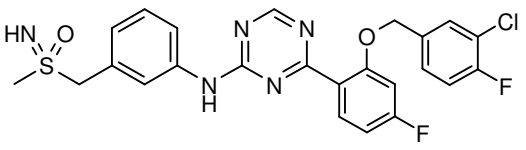
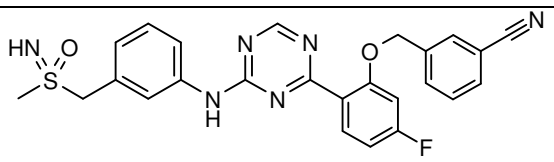
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
78		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
79		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
80		(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
81		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-

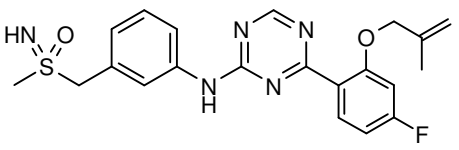
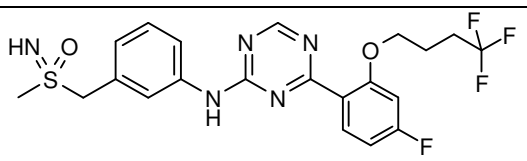
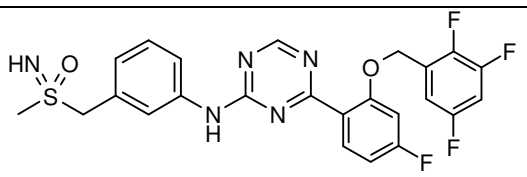
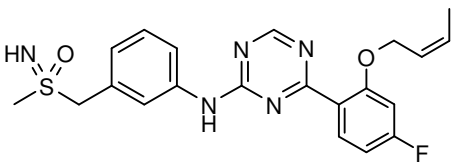
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
82		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
83		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
84		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-

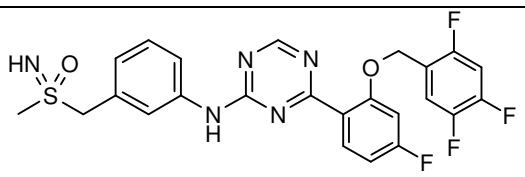
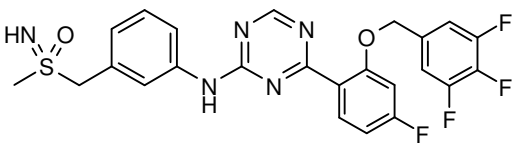
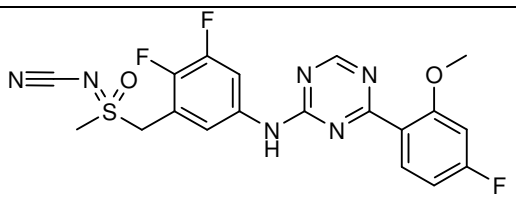
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
85		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
86		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(tri-fluorome-til)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
87		(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

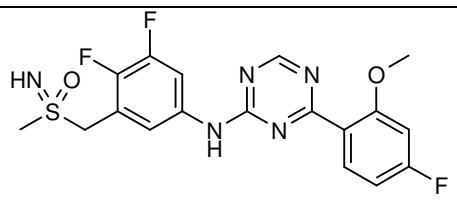
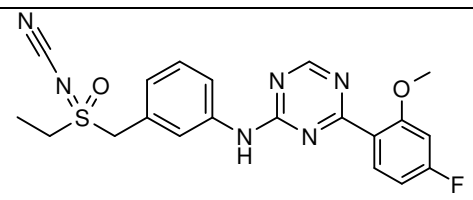
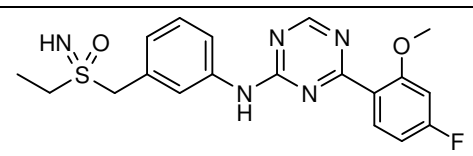
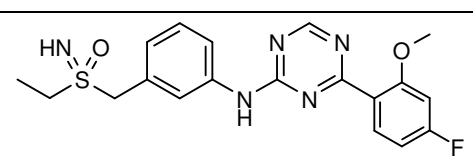
Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
88		(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
89		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorome-til)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
90		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
91		(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimido-

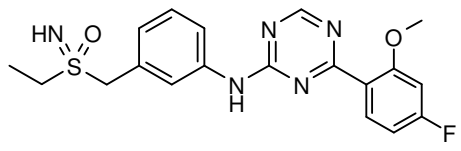
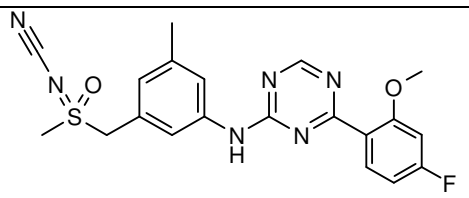
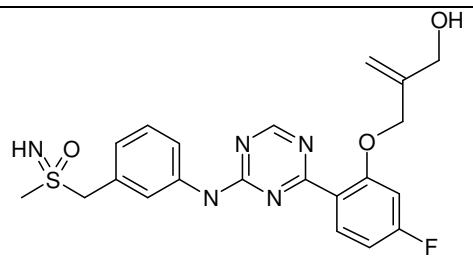
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		il)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
92		(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
93		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
94		(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
95		(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-

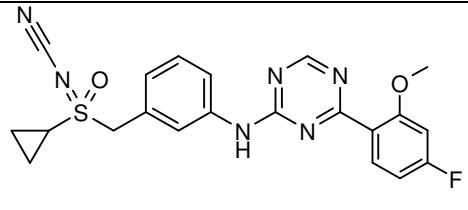
Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
96		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
97		(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
98		(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo

Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
99		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
100		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobuto-xi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
101		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
102		(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-

Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
103		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
104		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
105		(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-

Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		il]amino}bencil)(me-til)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
106		(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
107		(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
108		(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimi-doil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
109		N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)me-

Com-puesto Nro.	Estructura	Nomenclatura
		til]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
110		N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)me-til]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
111		(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilben-cil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida
112		(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol

Com-puesto Nro.	**Estructura**	**Nomenclatura**
113		(rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida

Resultados:

Tabla 2: Inhibición de CDK9 y CDK2 de compuestos de acuerdo con la presente invención

Los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM o µM, "n.e." significa que los compuestos no se han evaluado en este ensayo.

①: Número de Compuesto

②: ensayo de quinasa CDK9 CDK9/CycT1 como se describe en el Método 1 de Materiales y Métodos

③: ensayo de quinasa CDK2 CDK2/CycE como se describe en el Método 2 de Materiales y Métodos

①	**Nomenclatura**	②	③
1	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	16 nM	2200 nM
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-	25	2100

①	**Nomenclatura**	②	③
	metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	nM	nM
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	16 nM	1700 nM
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	13 nM	1300 nM
5	{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo	4 nM	250 nM
6	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	220 nM
9	(rac)- [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	8 nM	690 nM
10	(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	28 nM	1300 nM
11	(rac)- [(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	23 nM	5500 nM
12	(rac) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	74 nM	6800 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
13	4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	93 nM	9500 nM
14	4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	160 nM	13000 nM
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ6-sulfaniliden]-3-metilurea	7 nM	930 nM
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	19 nM	1100 nM
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	14 nM	1200 nM
18	(rac)- [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	33 nM	3900 nM
19	(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	59 nM	2100 nM
20	(rac)- [(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	22 nM	2000 nM
21	(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-	56 nM	3500 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
	triazin-2-amina		
22	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	91 nM	2800 nM
23	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	110 nM	5600 nM
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida	11 nM	1800 nM
25	(rac)- [(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	28 nM	6300 nM
26	(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	35 nM	4600 nM
27	4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	100 nM	7600 nM
28	4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	89 nM	5900 nM
29	(rac)- [(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	13 nM	1200 nM
30	(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-	21	940

①	**Nomenclatura**	②	③
	[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	nM	nM
31	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	22 nM	670 nM
32	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	40 nM	1600 nM
33	(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	21 nM	3100 nM
34	(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	68 nM	2200 nM
35	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	64 nM	3100 nM
36	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	50 nM	2900 nM
37	(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	9 nM	2300 nM
38	(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1600 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	29 nM	1500 nM
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	25 nM	1800 nM
41	(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	36 nM	2600 nM
42	(rac)-[{3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	5 nM	1600 nM
43	(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	1900 nM
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida	20 nM	1800 nM
45	(rac)-[(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	820 nM	9000 nM
46	(rac)-{[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo	120 nM	11000 nM
47	(rac)-[metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-	35	6500

①	**Nomenclatura**	②	③
	1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo	nM	nM
48	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida	13 nM	630 nM
49	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	7 nM	650 nM
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	7 nM	430 nM
51	(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo	10 nM	430 nM
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	17 nM	1000 nM
53	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	16 nM	540 nM
54	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	16 nM	850 nM
55	(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	10 nM	2200 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	410 nM
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	4 nM	560 nM
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	560 nM
57	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	370 nM	8300 nM
58	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina	89 nM	5200 nM
59	(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	26 nM	1400 nM
59.a	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	25 nM	2900 nM
59.b	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	33 nM	1800 nM
60	(rac)- [{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(me-	13 nM	3300 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
	til)oxido-λ⁶- sulfaniliden]carbamato de etilo		
61	(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	1200 nM
62	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[($^{2}H_5$)fenil($^{2}H_2$)metil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	220 nM
63	4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de los 4 estereoisómeros	99 nM	n.e.
64	(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	250 nM
65	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	79 nM	6000 nM
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	24 nM	1600 nM
67	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	97 nM	6900 nM
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1500 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
69	4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros	22 nM	3500 nM
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	6 nM	180 nM
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	6 nM	230 nM
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	5 nM	240 nM
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	820 nM
74	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	3 nM	590 nM
75	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	4 nM	450 nM
76	(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	30 nM	3200 nM
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fe-	15	1600

①	**Nomenclatura**	②	③
	nil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	nM	nM
78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	9 nM	580 nM
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	440 nM
80	(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	13 nM	1000 nM
81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmeto-xi)fe-nil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	23 nM	1500 nM
82	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	360 nM
83	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)meto-xi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;enantiómero 1	2 nM	270 nM
84	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)meto-xi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;enantiómero 2	3 nM	220 nM
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fe-	9	380

①	**Nomenclatura**	②	③
	nil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fe-nil}-1,3,5-triazin-2-amina	nM	nM
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)ben-cil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimido-il)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	1400 nM
87	(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofe-nil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fe-nil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	680 nM
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	11 nM	1300 nM
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluoro-metil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsul-fonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	280 nM
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluoroben-cil)oxi]fe-nil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fe-nil}-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	260 nM
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	29 nM	2300 nM
92	(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofe-nil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fe-nil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	250 nM
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilme-toxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	2000 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
94	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	230 nM
95	(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	21 nM	1800 nM
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	350 nM
97	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	200 nM
98	(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo	3 nM	180 nM
99	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	250 nM
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	1300 nM
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	500 nM
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-	7 nM	800 nM

①	**Nomenclatura**	②	③
	til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina		
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	1200 nM
104	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	54 nM
105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-meto-xifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(me-til)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	3 nM	140 nM
106	(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	400 nM
107	(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	4 nM	360 nM
108	(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	1000 nM
109	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	24	780
110	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	9	1100
111	(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-	3	250

①	**Nomenclatura**	②	③
	triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxi-do-λ⁶-sulfaniliden]cianamida	nM	nM
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol	4 nM	730 nM
113	(rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida	2nM	300nM

Tabla 3: Inhibición de proliferación de células HeLa, He-La/MaTu/ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por medio de compuestos de acuerdo con la presente invención. Se determinó como se describe precedentemente (Método 3 de la sección de Materiales y Métodos). Todos los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no se han evaluado en este ensayo.

①: Número de Compuesto

②: Inhibición de proliferación de células HeLa

③: Inhibición de proliferación de células HeLa/MaTu/ADR

④: Inhibición de proliferación de células NCI-H460

⑤: Inhibición de proliferación de células DU145

⑥: Inhibición de proliferación de células Caco-2

⑦: Inhibición de proliferación de células B16F10

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	1000	380	360	390	390	360
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1100	400	1300	740	1300	1000
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	970	440	1200	670	1300	1000
5	{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo	100	270	210	260	250	270
6	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	<100	200	160	180	270	250
9	(rac)-[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-	400	960	980	900	800	1000

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	sulfaniliden]carbamato de etilo						
10	(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea	390	940	1000	370	1000	620
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	950	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	580	600	540	580	800	410
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-meto-xifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]ace-tamida	490	520	760	680	710	940
25	(rac)- [(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]ami-no}bencil)(metil)oxido-λ^6-	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	sulfaniliden]carbamato de etilo						
29	(rac)- [(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	510	760	720	540	760	960
30	(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1200	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
37	(rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo	630	750	920	500	810	720
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantió-mero 2	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
42	(rac)- [{3-[(4-{2-[(4-fluoroben-cil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^6-	610	520	370	590	680	680

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	sulfaniliden]carbamato de etilo						
43	(rac)-4-{2-[(4-Fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	590	1100	530	800	1100	800
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida	1000	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
48	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	330	400	410	280	420	320
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantió-mero 2	260	190	310	140	350	250
51	(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(me-til)oxido-λ^6-sulfaniliden]car-bamato de etilo	300	240	230	240	290	340
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxife-nil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-	410	140	650	340	690	550

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	1,3,5-triazin-2-amina						
55	(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1000	850	980	990	890	n.e.
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	370	780	350	370	860	470
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	350	270	340	340	430	340
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	540	540	470	400	540	390
59	(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	860	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
59.a	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

①	**Nomenclatura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	triazin-2-amina; enantiómero 1						
59.b	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
64	(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	400	280	360	290	350	320
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1700	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	410	3000	1100	460	1300	740
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluo-ro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ^6-sulfaniliden]cianamida	150	120	230	79	170	130
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantió-	100	120	160	120	130	110

	mero 1						
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	71	120	160	110	190	160
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	240	280	260	200	300	150
74	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	310	340	330	360	390	340
75	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	260	210	220	170	310	240
76	(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	630	560	480	300	520

78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	650	260	390	370	760	500
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	440	350	420	380	390	370
80	(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	730	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	860	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
82	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	180	190	180	130	180	150
83	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	110	640	180	180	210	220
84	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-	120	340	180	180	180	210

	il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2						
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il-oxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	330	560	230	190	51	280
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluoro-metil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
87	(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	560	450	570	610	800	590
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	380	700	890	730	780	810
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	450	370	420	520	470
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluoroben-cil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfo-nimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	170	100	110	110	80	100
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

	{3-[(S-metilsulfonimidoil)me-til]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina						
92	(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfoni-midoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	360	170	380	430	390
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	680	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
94	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluoroben-cil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	110	190	200	140	220	180
95	(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1000	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
97	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluoroben-cil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	940	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
98	(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-	140	260	120	120	150	130

	metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo						
99	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	120	180	150	120	230	200
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	920	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	330	350	360	340	240	340
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimi-doilo) metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	340	140	150	95	160	140
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
104	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	110	240	110	120	150	120

105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	110	71	130	120	81	140
107	(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	230	340	450	280	500	300
108	(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	1000	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
111	(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencilo) (metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida	100	170	270	110	220	130
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol	330	390	320	300	350	320

Tabla 4: La solubilidad termodinámica de los compuestos de acuerdo con la presente invención en agua a pH 6,5 según se determinó mediante el método de agitación en equilibrio descrito en el Método 4 de la sección de Materiales y Métodos.

①: Número de Compuesto

②: Solubilidad en mg/l.

①	**Nomenclatura**	②
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	601
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	479
10	(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	130
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	323
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	429
22	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	787
23	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	888
31	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1000
32	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	1000

①	**Nomenclatura**	②
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	819
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	865
49	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	88
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	126
54	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	120
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1220
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	256
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metil-sulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	884
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metil-sulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	104

Tabla 5: Inhibición de anhidrasa carbónica -1 y anhidrasa

carbónica -2 según se determinó mediante el ensayo de anhidrasa carbónica que se ha descrito

①: Número de Compuesto

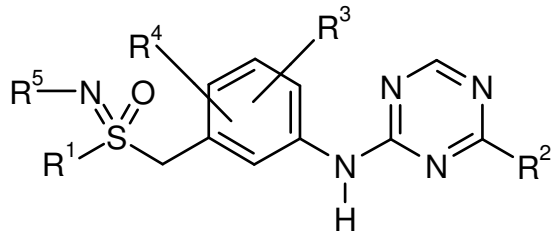
②: Inhibición de anhidrasa carbónica-1: los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en (mol/l)

③ Inhibición de anhidrasa carbónica-2: los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en (mol/l)

①	**Nomenclatura**	②	③
3	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	>1,0E-05	>1,0E-05
4	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	>1,0E-05	>1,0E-05

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (**I**)



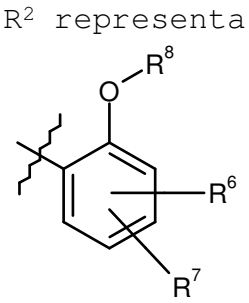
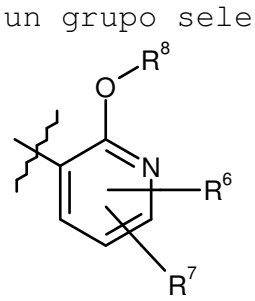
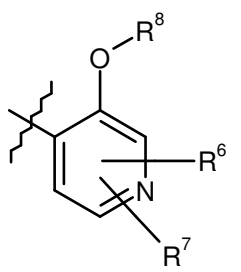
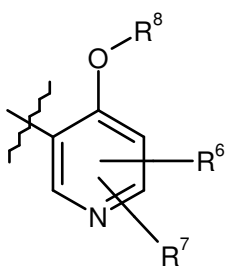
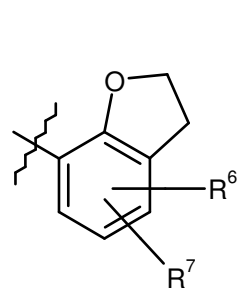
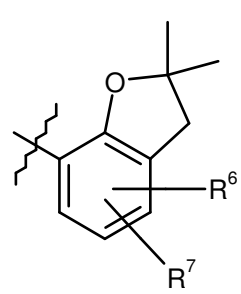
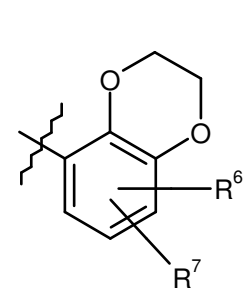
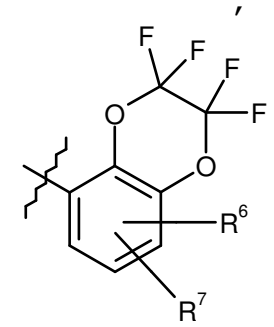
(I)

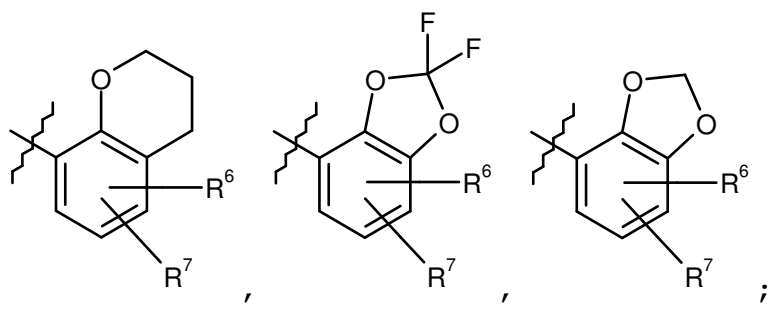
, donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heterorarilo, fenil-C_1-C_3-alquilo o heteroaril-C_1-C_3-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_6-alcoxi-, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas;

R^2 representa un grupo seleccionado entre


,

,

,

,

,

,

,

,



R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, hetero-ciclilo, fenilo, heteroarilo donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas , halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1-C_{10}-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, ace-

tilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,donde dicho grupo C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

b) un grupo C_3-C_7-cicloalquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo;

c) un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-, C_2-C_3-alquenilo, C_2-C_3-alquinilo;

d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustitu-

yentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-,C_1-C_3-alcoxi-;

f) un grupo fenil-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

g) un grupo heteroaril-C_1-C_3-alquilo, que está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, ciano, C_1-C_3-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-, C_1-C_3-alcoxi-;

R^9 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-

C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo donde dicho grupo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas , halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

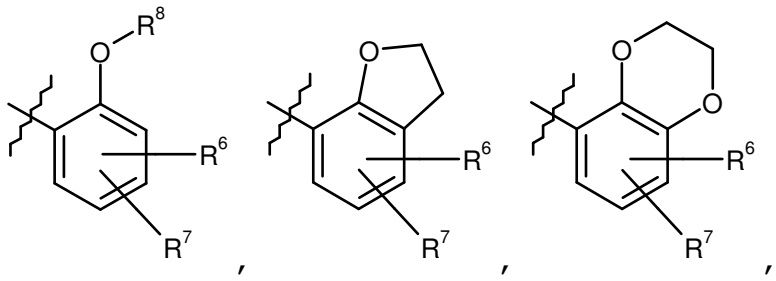
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi-, amino, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas , halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi-;

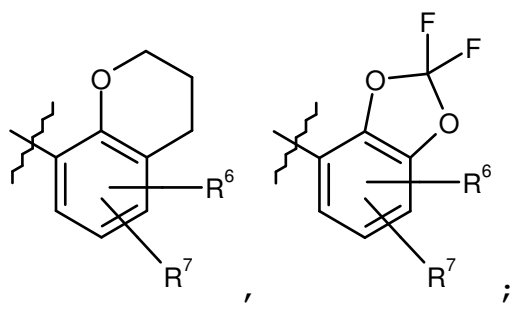
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo o heterociclilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre





R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo C_1–C_3–alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, C_1–C_6–alquilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, C_1–C_3–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el

grupo que consiste en halógeno, ciano, C_1–C_3–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo;

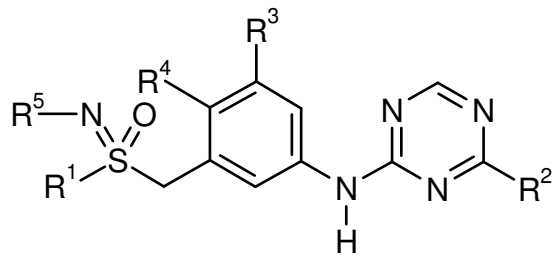
d) un grupo heteroaril–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

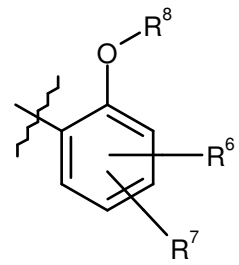
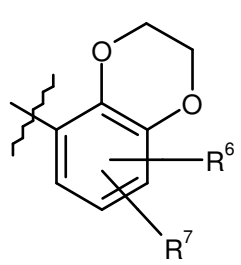
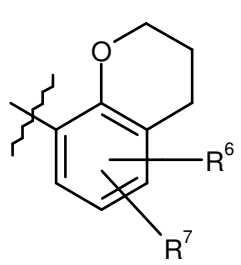
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de fórmula general (**Ia**)



(Ia) , donde

R^1 representa un grupo C_1–C_6–alquilo o C_3–C_7–cicloalquilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre


,

,

;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, C_1–C_3–alquilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, –C(O)R^9, –C(O)OR^9, –C(O)N$R^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo C_1–C_{10}–alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_7–cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, donde dicho grupo C_3–C_7–cicloalquilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

b) un grupo fenil–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo–C_1–C_3–alquilo;

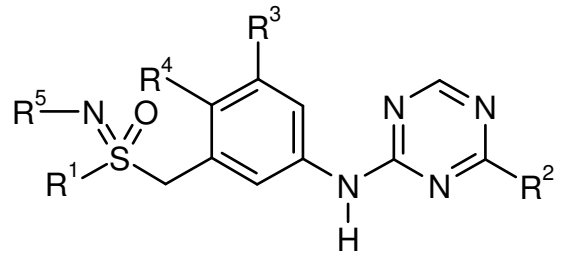
c) un grupo heteroaril–C_1–C_3–alquilo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

R^9 representa un grupo C_1–C_6–alquilo;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1–C_6–alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 de fórmula general (**Ia**)



(Ia) , donde

R^1 *representa* un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo ;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

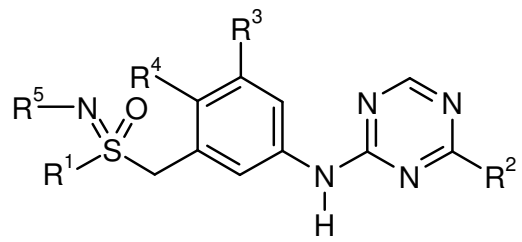
R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$;

R^9 representa un grupo seleccionado entre metilo o etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 o 4 de fórmula general (**Ia**)



(Ia) , donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-

metoxifenilo o 4,5-difluoro-2-metoxifenilo;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno;

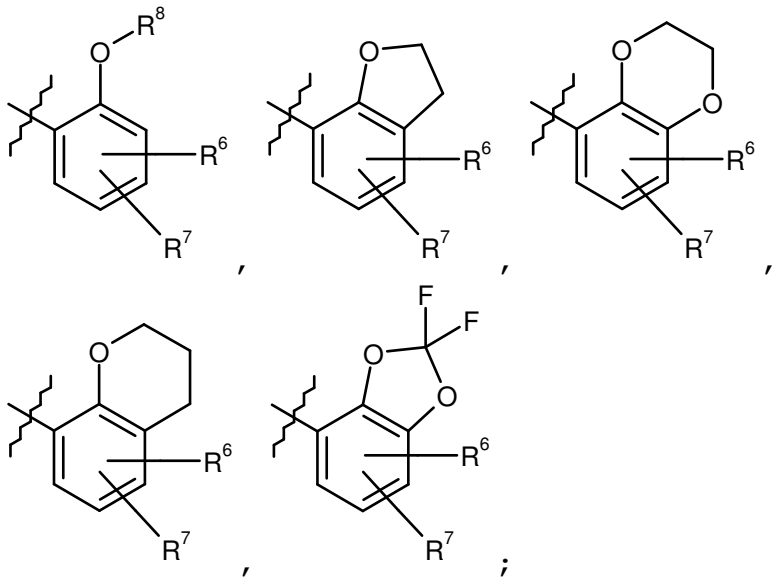
R^5 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ o C_1-C_6-alquilo;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, donde el grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piranilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, donde dicho grupo fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, en forma idéntica o diferente, seleccionados entre un átomo de flúor o cloro, ciano, metilo, o trifluorometilo;

b) un grupo ($^2H_2$)metilo sustituido con un grupo ($^2H_5$)fenilo;

c) un grupo fenilo;

d) un grupo bencilo, donde el anillo fenilo está opcionalmente sustituido, en forma idéntica o diferente, con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo o trifluorometilo;

e) un grupo piridin-2-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

f) un grupo piridin-3-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

g) un grupo piridin-4-ilmetilo, donde la piridina está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

h) un grupo tiazolilmetilo;

i) un grupo oxazolilmetilo

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

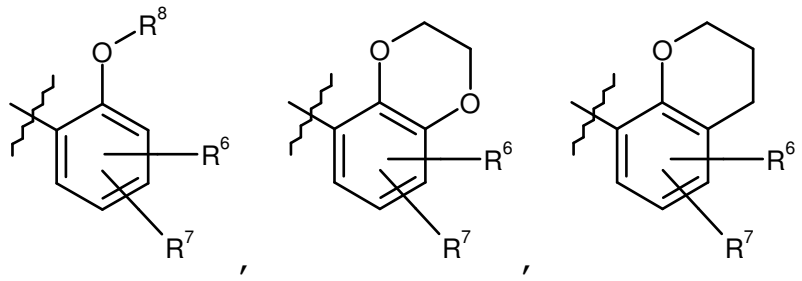
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, donde

R^1 representa un grupo metilo o etilo o ciclopropilo;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-

4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo.

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, C_1-C_6-alquilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

(rac)- [(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)- {[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ^6-sulfaniliden}carbamato de etilo,

(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)- [(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)- 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)- [(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1,

1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2,

(rac)- [(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-

1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)- [(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida,

(rac)- [(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)- [(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1, 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2, (rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo, (rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1, 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2, (rac)- [(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo, (rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1, 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
enantiómero 2,
(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)- [{3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]metansulfonamida,
(rac)- [(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)- {[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il}amino)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
(rac)- [metil(oxido)(3-{[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida,
[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
enantiómero 1,
[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-

il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,

(rac)- [(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 2,

(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)- [{3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-

triazin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ^{6}- sulfanili-den]carbamato de etilo,

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[(^{2}H$_{5}$)fenil(^{2}H$_{2}$)metil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metil-sulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

mezcla de 4 estereoisómeros,

(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida,

[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-

2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida;
enantiómero 1,
[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil-λ6-sulfaniliden]cianamida;
enantiómero 2,
(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
enantiómero 1,
4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metil-sulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
enantiómero 1,
4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
enantiómero 2,
(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-

[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-

metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-

N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxido-λ^6-

sulfaniliden]cianamida,

(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol,

(rac)-[Ciclopropil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)oxido-λ^6-sulfaniliden]cianamida,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

9. Un compuesto de la fórmula general (**I**) o (**Ia**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que puede usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

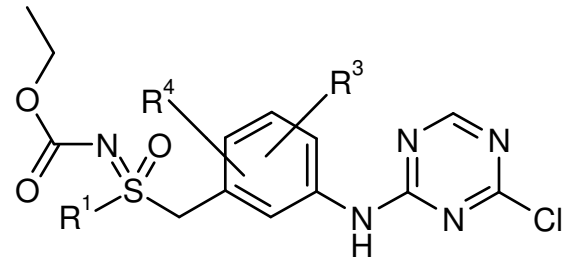
10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 junto con al menos uno o más ingredientes activos adicionales.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

12. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que puede usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que puede usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

14. Un compuesto de fórmula general (**3**)

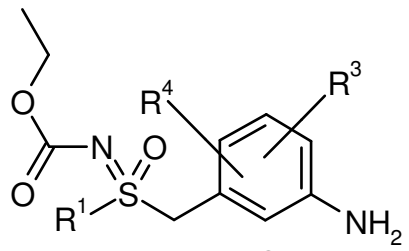


3

, donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15. Un compuesto de fórmula general (**2**)

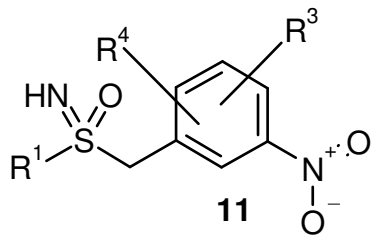


2

, donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

16. Un compuesto de fórmula general (**11**)

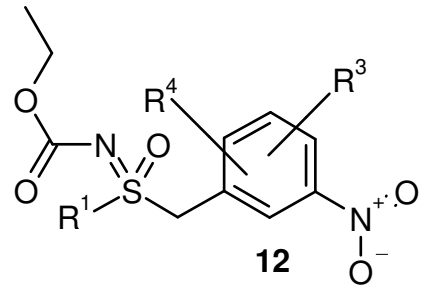


11

, donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

17. Un compuesto de fórmula general (**12**)



12

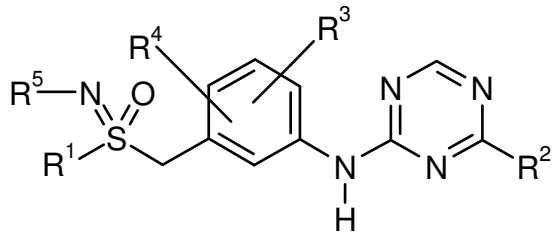
, donde

R^1, R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) o (**Ia**) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina

RESUMEN

4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina y que presentan la fórmula general (**I**) o (**Ia**). Métodos para prepararlas. Su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares. Compuestos intermediarios útiles para preparar los compuestos de la fórmula general (**I**) o (**Ia**).



(I)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC113047-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2012/059399	21/05/2012	24/05/2011
Applicant		
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C311/13 C07D251/16 C07D251/22 A61K31/53 A61P9/00
A61P31/00 C07D401/12 C07D405/04 C07D405/12 C07D413/12
C07D417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/079933 A2 (NOVARTIS AG [CH]; BECKWITH ROHAN ERIC JOHN [US]; CURTIS DANIEL TIM [US) 3 July 2008 (2008-07-03) cited in the application claims 1, 45, 51; compounds 47, 99-104, 153	1-17
A	WO 2009/118567 A2 (UNIV NOTTINGHAM [GB]; FISCHER PETER MARTIN [GB]; WANG SHUDONG [GB]; ZA) 1 October 2009 (2009-10-01) claims 1, 16, 18; compound 2.4	1-17
A	WO 2005/037800 A1 (SCHERING AG [DE]; LUECKING ULRICH [DE]; KRUEGER MARTIN [DE]; JAUTELAT) 28 April 2005 (2005-04-28) claims 1, 16, 18, 21	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 June 2012	22/06/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Moriggi, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/059399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008079933 A2	03-07-2008	AU 2007336933 A1	03-07-2008
		CA 2672518 A1	03-07-2008
		CN 101568529 A	28-10-2009
		EA 200900799 A1	30-12-2009
		EP 2094682 A2	02-09-2009
		JP 2010514689 A	06-05-2010
		KR 20090091306 A	27-08-2009
		US 2010048597 A1	25-02-2010
		WO 2008079933 A2	03-07-2008
WO 2009118567 A2	01-10-2009	CN 102143953 A	03-08-2011
		US 2011092490 A1	21-04-2011
		WO 2009118567 A2	01-10-2009
WO 2005037800 A1	28-04-2005	AR 046119 A1	23-11-2005
		AT 427939 T	15-04-2009
		AU 2004281960 A1	28-04-2005
		BR PI0415421 A	05-12-2006
		CA 2542492 A1	28-04-2005
		CN 1867553 A	22-11-2006
		CR 8363 A	07-12-2006
		DE 10349423 A1	16-06-2005
		DK 1673352 T3	06-07-2009
		EC SP066568 A	17-10-2006
		EP 1673352 A1	28-06-2006
		ES 2324475 T3	07-08-2009
		HR 20090348 T1	30-09-2009
		IL 174952 A	28-02-2011
		JP 4700006 B2	15-06-2011
		JP 2007508354 A	05-04-2007
		KR 20060122860 A	30-11-2006
		ME P15808 A	10-06-2010
		MX PA06004091 A	27-06-2006
		MY 140291 A	31-12-2009
		NZ 546510 A	25-09-2009
		PE 09072005 A1	02-11-2005
		PT 1673352 E	19-06-2009
		RS 20060264 A	05-06-2008
		SI 1673352 T1	31-08-2009
		US 2010076000 A1	25-03-2010
		WO 2005037800 A1	28-04-2005
		ZA 200603885 A	26-09-2007